

THESIS

WÜRZBURG

1967

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Schaltenbrand

SKLERODERMIE MIT NEUROLOGISCHEN KOMPLIKATIONEN

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Helga Schmitt

aus Düsseldorf

Würzburg 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Schaltenbrand

SKLERODERMIE MIT NEUROLOGISCHEN KOMPLIKATIONEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Helga Schmitt

aus Düsseldorf

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. G. Schaltenbrand

Tag der Promotion: 8. 2. 68

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALT

I. EINLEITUNG

II. KRANKENGESCHICHTEN

1. Fall A, Herr K., 53 Jahre
2. Fall B, Fräulein M., 18 Jahre
3. Fall C, Frau W., 50 Jahre
4. Fall D, Herr W., 49 Jahre

III. BESPRECHUNG

1. Klinik

- a) Anamnese
- b) Prodromi
- c) Krankheitsbeginn
- d) Manifestation
- e) Vollaussprägung des Krankheitsbildes
- f) Therapie

2. Laborergebnisse und Morphologie

3. Vergleich mit den in der Literatur erwähnten Fällen

- a) Tabelle 1: Neurologische Ausfallerscheinungen
und Sklerodermie
- b) Auswertung der Tabelle 1
- c) Tabelle 2: Sklerodermie und neurologische Ausfall-
erscheinungen
- d) Auswertung der Tabelle 2

IV. PATHOGENESE

1. Innersekretorische Theorie
2. Vasale Theorie
3. Theorie der nervösen Pathogenese

V. ÄTIOLOGIE

1. Erbliche Fakten
2. Allergietheorie
3. Infektionstheorie
 - a) bakterielle Theorie
 - b) "Slow virus disease" Theorie

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Krankheitsbildern der Sklerodermie, bei denen eine neurologische Komplikation hinzukam.

Dass die Sklerodermie nicht nur Hautveränderungen hervorruft, ist seit langem bekannt. So untersuchten vor allem die französischen Autoren die Oesophagusbeteiligung (WEISSENBACH, STEWARD, HOESLI). PIPER und HELWIG stellten eine prozentuale Relation auf an Hand von patho-histologischen Untersuchungen bei progressiver Sklerodermie und kommen zu folgendem Ergebnis:

Hautbefall 100 %, Gelenke 93 %, Herz 90 %, Lunge 90 %, renaler Befall 74 %, gastrointestinaler Befall 64 %.

Schon seit längerem richtet man das Augenmerk auch auf das Nervensystem. OSBORNE, - CURTIS bestätigt diese Aussage, - stellte bei fast all seinen untersuchten Fällen Sensibilitätsausfälle fest. Sklerodermie nach Verletzungen des Nervensystems, wie die von SCHEER und BURGOON berichteten Fälle nach Schädelbasisbruch oder von DAHLENBURG nach einer Kriegsverletzung des Kopfes, wurden des öfteren beobachtet. Daraus ergab sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Sklerodermie und dem Nervensystem, d. h. ob diese Nervenveränderungen pathogenetisch bedeutsam seien oder als andere Lokalisation der Sklerodermie aufgefasst werden müssten. Zu dieser Fragestellung möchte diese Arbeit einen Beitrag leisten.

Die übliche Einteilung in diffuse (progressive, maligne Verlaufsform) und circumscripte (benigne Verlaufsform) wird beachtet, aber nicht weiter bedeutsam empfunden im Hinblick auf die Fragestellung. So werden ja auch fließende Übergänge von der circumscripten in die diffuse Form beschrieben (BURGOON, ZARAFONETIS, SHAFFER). FOERSTER betont die Zusammengehörigkeit wegen der wesentlichen Veränderungen am Intuge-

ment und glaubt die Unterschiede nur bedingt durch den nicht gleichen Ort der vegetativen Schädigung. Daraus resultiere dann der "ganz verschiedene" Einfluss auf den Gesamtorganismus.

Sowohl bei den historadiographischen als auch bei den histochemischen Bindegewebsuntersuchungen fanden NIEBAUER und Mitarbeiter - zumindest was die Grundsubstanz und ihre feinfaserige Differenzierung betrifft - bei diffuser und circumscripiter Sklerodermie ähnliche Veränderungen.

Die Chronaxiebefunde JABLONSKAS zeigen für die diffuse und circumscripate Sklerodermie gleiche Abweichungen.

Dies alles begründet die gemeinsame Besprechung beider Sklerodermieformen in dieser Arbeit.

Der vorliegende Bericht teilt 4 Fälle mit an Hand von Krankengeschichten und Biopsie- oder Autopsiebefunden: Diese 4 Patienten wurden in der neurologischen Universitätsklinik Würzburg beobachtet und zeigten neben der Sklerodermie ein neurologisches Krankheitsbild:

1. Sklerodermie gekoppelt mit bitemporaler Hemianopsie,
2. und 3. Sklerodermie zusammen mit einem polyneuritis-ähnlichen Bild,
4. Sklerodermie mit epileptischen Anfällen.

II. KRANKENGESCHICHTEN

1. Fall A: Herr K., 53 Jahre

Die Familienanamnese des Patienten ist unauffällig.

Seine eigene Krankengeschichte enthält die Angaben über die Kinderkrankheiten Masern und Scharlach, sowie über eine zweimalige, doppelseitige Lungenentzündung.

Anamnese I: Mit 32 Jahren verspürte der Patient zum ersten Male ein Kribbeln in den Füßen und Beinen, verbunden mit einem allgemeinen Schwächegefühl. Mit 40 Jahren klagte der Patient über ein Kribbeln in den Händen und im Kopf, vor allem in der Scheitelbein-gegend und am Hinterkopf. Ausserdem bemerkte er ein zeitweiliges Anschwellen der Schilddrüse, hatte Ohrensausen und blitzartige Erscheinungen vor den Augen. Der Patient fühlte sich schwach, sehr nervös und reizbar.

Untersuchungsbefund I vom 8.1.54

a) Allgemeinbefund:

40-jähriger Mann in gutem AZ und EZ. Es besteht eine mässige, diffuse Struma. Der Grundumsatz ist mit 1470 Cal um 7 % erniedrigt. Bei der Übersichtsaufnahme des Thorax zeigten sich ausser einer verstrichenen Taille des Herzens und einem alten Kalkinfarkt im linken Hilus keine Besonderheiten. Das EKG bietet keinen Anhalt für eine Myocardschaden oder eine coronare Insuffizienz. Der Blutdruck liegt mit 140/90 RR an der oberen Grenze der Norm. Die BKS ist mit 5/11 mm W regelrecht. Das Blutbild ist normal (Ca 9, 8 mg%). Die Wassermanreaktion ist komplett negativ.

b) Hautklinischer Befund:

Seit dem 40. Lebensjahr hat er einen grossen, braunen Hautfleck auf der Innenseite des linken Oberschenkels.

c) Neurologischer Befund:

Der neurologische Befund ergibt eine diffuse Klopff- und Druckempfindlichkeit des Kopfes.

Die Hirnnerven zeigen bis auf einen positiven Chvostek keine pathologischen Befunde, keine Opticusatrophie, keine bitemporale Hemianopsie.

Die Reflexe sind überall seitengleich und lebhaft auszulösen. Pyramidenbahnzeichen sind nicht vorhanden.

Die Motilitätsprüfung ergibt einen leichten Tremor der Hände beim Spreizen der Finger. Die Sensibilität ist für alle Qualitäten vorhanden.

Der lumbal entnommene Liquor ist normal (Farbe, Zellzahl, Normomastixkurve, Gesamteiweiss).

Die Röntgenaufnahmen des Schädels in zwei Ebenen zeigen einen angedeutet turicephalen Schädel, eine verkalkte Zirbeldrüse und eine Muschelhypertrophie. Die Sella ist nicht vergrössert oder destruiert. Das EEG ergibt ein Niedervolt-EEG vom partiellen β -Typ, das nicht als pathologisch zu bewerten ist. Es zeigen sich weder Herdbefunde noch einen Anhalt für einen Prozess im Bereich der Hemisphären.

d) Diagnose: latente Tetanie bei einer hypochondrischen Einstellung

Weiterer Verlauf: Mit 47 Jahren machten sich weitere, symmetrische Hautveränderungen am Stamm, an den beiden Unterarmen und Oberschenkeln bemerkbar. Mit dem 50. Lebensjahr trat eine zunehmende Verschlechterung seines Gesundheitszustandes ein. Er klagte über rechtsseitige Kopfschmerzen und über eine zunehmende Sehschwäche des rechten Auges. Der Augenarzt stellte einen Gesichtsfeldausfall fest. Ein Jahr später (mit 51 Jahren) bemerkte Herr K. auch eine Verschlechterung der Sehkraft des

linken Auges. Eine durchgeführte Liquoruntersuchung ergab normale Werte.

Untersuchungsbefund II vom 7. 4. 65

a) Allgemeinbefund:

52 - jähriger Patient in gutem AZ und EZ. Er hat eine retrosternale Struma. Elektrocardiographisch besteht kein sicher pathologischer Kurvenablauf. Der Blutdruck liegt mit 135/90 mm Hg im Normbereich, ebenfalls die BKS mit 4/8 mm nach W. Die blutchemischen Untersuchungen (Rest N, Mineralien, Serum-bilirubin, alkalische Phosphatase, saure Phosphatase und Transaminasen) ergeben keinen krankhaften Befund. Die luesspezifischen Reaktionen im Liquor sind negativ.

b) Hautklinischer Befund und bioptischer Befund:

Am Rumpf, an den Unterarmen und an den Oberschenkeln sind symmetrisch angeordnete Flecken, die scharf begrenzt, bräunlich (an der rechten Flanke lila) und überhandflächengross sind. Histologischer Befund der Haut (Dr. STROUX aus der Universitätshautklinik Würzburg): Die Epidermis ist stark verschmälert. Die Basalzellen sind pigmentiert. Das Bindegewebe ist zum Teil kollagenartig umgewandelt. Gefässe sind kaum zu erkennen. Es handelt sich um das Bild der Sklerodermie.

c) Neurologischer Befund:

Der Kopf ist leicht klopfempfindlich. Im Bereich der Hirnnerven fällt eine bitemporale Hemianopsie auf. Der Visus ist rechts auf 1/35 und links auf 5/10 eingeschränkt. Beide Fundi zeigen eine scharf begrenzte, blasse, atrophische Papille. Die Arterien sind verengt und verlaufen gestreckt.

Die Sensibilität ist für alle Qualitäten vorhanden. Die Motilitätsprüfungen geben keinen Anhalt für einen pathologischen Befund. Die Reflexe sind lebhaft und auf beiden Seiten gleich stark auszulösen. Es finden sich keine Pyramidenbahnzeichen.

Die Liquoruntersuchungen ergeben normale Werte (Farbe, Zellzahl, Eiweissgehalt, Normomastixkurve). Im Differentialzellbild finden sich keine Tumorzellen. Die Elektrophorese zeigt eine der Norm entsprechende Eiweissrelation.

Das EEG bringt ein flaches Kurvenbild. Nur in den unipolaren Ableitungen streuen präzentral und frontal Zwischenwellen ein. Bei diesem Befund könnte es sich durchaus um den Ausdruck einer basalgelegenen Schädigung handeln.

Die Röntgenaufnahmen des Schädels, der Schädelbasis, der Sella, des rechten Foramen fasciculi optici und der Orbita ergeben folgendes Bild: weite, insbesondere in a. p. Richtung klaffende Sella, deren vordere Clinoidfortsätze verwaschen dargestellt sind und deren Lehne nur als hauchdünne, leicht aufgerichtete Plättchen erkennbar ist. Ein feiner, streifiger Kalkschatten befindet sich knapp hinter und oberhalb der Sellalehne. Die Röntgenaufnahmen sichern die Diagnose eines grossen intra- und suprasellären Tumors.

Die Testung der zentral-vegetativen Regulationen durch Beobachtung des Wasserhaushaltes im Wasser- und Konzentrationsversuch ergibt eine verlangsamte Wasserausscheidung, wobei das spezifische Gewicht an der untersten Grenze der Norm ist (1008 - 1023). Bei der Insulinbelastung nach Radoslaw trat eine verzögerte Senkung des Blutzuckerspiegels ein (tiefster Punkt erst nach 150 Min.), und der Staub-Traugott fiel schwach negativ aus.

- d) Diagnose: ausgedehnter intra- und suprasellärer
Hypophysentumor und circumscripte Sklerodermie
- e) Therapie: operative Entfernung des Tumors in der neuro-
chirurgischen Abteilung der Universität Würzburg
von Herrn PD. Dr. Spuler.

Operationsbefund: Der rechte Nervus opticus ist bogenförmig nach oben, der linke nach lateral verdrängt. Der Tumor liegt zum grossen Teil bereits suprasellär. Das Diaphragma sellae ist rechts von der Mittellinie dehiscent. Bei der Incision der Tumorkapsel quillt die Geschwulst sofort hervor.

Histologischer Befund des Tumors: (Prof. Dr. ALTMANN, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg) Histologisch zeigt der Tumor ein recht regelmässiges Bild. Die Zellen sind von mittlerer Grösse, die Kerne feingezeichnet und ebenfalls gleichartig gebaut, wenn auch die Grösse etwas schwanken kann. Die Gefässe, die den Tumor durchziehen, sind dadurch deutlich markiert, dass sie von radiär gestellten Zylinderzellen begleitet werden. Gelegentlich sind auch kleine Hohlräume zu sehen, die mit einer eosinophilen Flüssigkeit angefüllt sind. Nach dem vorliegenden Bild handelt es sich um ein typisches, chromophobes Adenom.

2. Fall B: Fräulein M., 18 Jahre

Aus der Familienanamnese der Patientin ist zu erfahren, dass ein Bruder ihres Vaters nervenkrank sei. Er habe einen schlechten Schlaf, er sei gedrückt, lust- und antriebslos. Dies hatte ein Jahr Arbeitsunfähigkeit zur Folge und einen Krankenhausaufenthalt. Sonst besteht keine familiäre Belastung bei der Patientin.

Die eigene Krankengeschichte der Patientin enthält Angaben über die Kinderkrankheiten: Scharlach, Masern, Mumps und Keuchhusten. Andere Erkrankungen hat sie nicht durchgemacht. Sie hatte auch keinen Unfall.

Anamnese: Seit dem 15. Lebensjahr machten sich auf der linken Körperseite im Bereich des Halses und der Gürtellinie braune Flecken bemerkbar. Mit 18 Jahren kam es plötzlich zu folgenden neurologischen Erscheinungen: sie bemerkte an der 2. und 3. Zehe links ein Pelzigkeitsgefühl, das sich nach einigen Tagen auf den ganzen linken Fuss ausdehnte. Sie klagte auch über ein Ziehen im ganzen linken Bein bis hinauf in den Bauch. Die Schmerzen bestanden nur zeitweise, im Sitzen mehr als im Laufen. Im Sitzen schwoll der linke Fuss oft an, beim Laufen wurde er wieder dünner.

Untersuchungsbefund vom 12. 11. 1964

a) Allgemeinbefund:

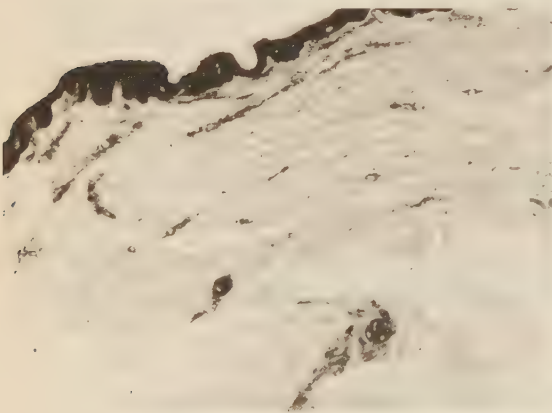
Die allgemeine Untersuchung gibt keinen Anhalt für krankhafte Veränderungen. Die Lungen sind seitengleich beatmet. Die Herztöne sind rein. Der Puls beträgt 76 in der Minute und der Blutdruck 125/80 mm Hg. Im Blutbild bestehen keine Besonderheiten. Die Wassermannreaktion ist komplett negativ, BKS 11/23 mm nach W. Der ermittelte Grundumsatz ist mit 1680 Cal um 13 % erhöht.

b) Hautklinischer Befund und bioptischer Befund:

Der hautklinische Befund ergibt bräunliche, niveaugleiche, derbe Hautveränderungen im Bereich von T₉ - T₁₁ links und C₄ und C₅ links.

Die Befunde der bioptischen Untersuchung ergaben eine Sklerodermie der Haut: Verschmälerung der Epithelzellagen, Schwund der Retezapfen, ödematöse Verquellung des Bindegewebes und zum Teil verdickte Gefäße, die teilweise von Infiltraten von Plasmazellen, Lymphocyten und Eosinophilen umgeben waren.

(Dr. JOSEF aus der Universitätshautklinik Würzburg)



Fall B

Abb. 1

Sklerodermie
der Haut mit
verdickten
Kollagenfasern

c) Neurologischer Befund:

Der neurologische Befund im Bereich der Hirnnerven entspricht der Norm. Der Augenhintergrund ist unauffällig.

Die Sensibilität ist gestört. Im Bereich der linken Körperseite ab T₇ wird eine schwache Hypaesthesia angegeben, die am linken Fuss viel stärker ausgeprägt ist. Am linken Fussrücken gibt die Patientin eine Hyperpathie an. Wärme und Kälte nimmt sie am linken Fuss verzögert wahr. Das Vibrations- und Lageempfinden ist regelrecht.

Die Motilitätsprüfung ergibt eine Schwäche der Dorsalflexion des linken Fusses gegen Widerstand und ein Absinken des linken Beines beim Bein-Vorhalte-Versuch. Die grobe Kraft in den Beinen ist sonst gut und der Muskeltonus unauffällig.

Die Koordination ist der Norm entsprechend.

Die Reflexe zeigen folgendes pathologisches Bild:

ASR links nicht auslösbar, Mayer und Trömmer links schwach vorhanden, die BDR links stark abgeschwächt.

Elektromyographischer Befund:

Weder im Bereich des linken Nervus ulnaris noch des linken Nervus fibularis lassen sich Veränderungen der Überleitungszeiten feststellen.

Das EEG Bild:

Sehr rascher Übergang zum β - EEG, das dysrhythmisch ist und leichte Allgemeinveränderungen aufweist. Es zeigen sich mehrmalige paroxysmale Dysrhythmien mit stärkerer Ausprägung in der Temporalregion links während der Hyperventilation.

Der lumbal entnommene Liquor ist in Bezug auf die Zellzahl (6/3 Leukocythen) normal, während das Gesamteiweiss mit 56,6 mg% mit Bromphenolblau und mit 58,0 mg% mit Phenolreagens-Cu erhöht ist. Die Pandysche Reaktion zeigt eine Spontantrübung. Die Normomastixkurve ist im dritten Röhrchen bis VIII gesenkt.

- d) Diagnose: circumscripste Sklerodermie und neurologische Ausfälle.

3. Fall C: Frau W., 50 Jahre

Die Familienanamnese der Patientin ist vollkommen unauffällig.

Die eigene Krankengeschichte: Als junges Mädchen hatte die Patientin häufig Kopfschmerzen in der Augen- und Schläfengegend.

Anamnese I: Ihre Hände starben bereits bei feuchtem Wetter ab und wurden schneeweiss.

Mit 36 Jahren machte sich bei der Patientin ein handtellergrosser, bräunlicher Fleck am linken Oberschenkel bemerkbar, der gegen die Umgebung scharf abgegrenzt war. Sie hatte keine Schmerzen, keine Gefühlsstörungen und bemerkte nur ein geringes Nachlassen der Kraft im linken Oberschenkel. Der Fleck nahm allmählich an Grösse zu.

1955 - 5 Jahre später - traten plötzlich die ersten Schmerzen auf im Bereich des linken Beines bis hinauf in die Hüfte. Gleichzeitig trat an der linken Wade ein dunkelblauer, scharf begrenzter Fleck auf. Zur gleichen Zeit entwickelte sich eine Miktionsstörung. Die Patientin musste alle Augenblicke Wasser lassen. Erst ein halbes Jahr später verlor sich diese Anomalie. Der Verdacht eines Bandscheibenschadens konnte von der Orthopädischen Klinik Altdorf nicht bestätigt werden.

Die Patientin fühlte sich in der folgenden Zeit wohl. Nur kurz vor der Periode hatte sie leichte Schmerzen im linken Bein.

1957 - als die Patientin 43 Jahre alt war - nahmen die Schmerzen wieder zu, ohne jedoch ihren Charakter zu ändern. Im gleichen Jahr erhob die neurologische Universitätsklinik Würzburg ihren ersten Befund.

Untersuchungsbefund I (1957)

a) Allgemeinbefund:

Ausser einem Systolicum, einer Lymphocytose (44 %) und einem mit 150/100 mm Hg leicht erhöhten Blutdruck ist der internistische Befund unauffällig. Die luessspezifischen Reaktionen in Blut und Liquor sowie der Nelson Test sind negativ.

b) Hautklinischer Befund:

An der Aussenseite des linken Oberschenkels befindet sich ein scharf abgegrenztes, im Zentrum eine Atrophie aufweisendes Erythem. Gleichartige, aber weniger ausgeprägte Veränderungen zeigen sich an der linken Wade, dem linken Oberarm und der linken Mamma.

c) Neurologischer Befund:

Die Hirnnerven und der Fundus weisen keinen pathologischen Befund auf.

Motilität: Der linke Arm sinkt beim Armvorhalteversuch etwas ab, ebenfalls das linke Bein. Die grobe Kraft ist beim Hüftbeugen, Kniebeugen und Kniestrecken links vermindert. Der Umfang des linken Oberschenkels ist gegenüber dem rechten um 2 cm verringert.

Reflexe: Die Reflexe sind links schwächer ausgeprägt als rechts. Die BDR fehlen, Pyramidenbahnzeichen sind sonst nicht vorhanden.

Die Sensibilität: Die Patientin hat eine Thermhypoästhesie und Hypalgesie im Bereich der Hautveränderungen sowie an der Aussenseite des linken Fusses.

Die Übersichtsaufnahmen des Schädels in zwei Ebenen, sowie das Myogramm sind ohne Anhaltspunkte für einen krankhaften Prozess. Der Liquorbefund entspricht der Norm (Farbe, Zellzahl, Gesamteiweiss, Normomastixkurve).

- d) Diagnose: circumscribed Sklerodermie und neurologische Ausfälle

Weiterer Verlauf: Der Zustand der Patientin verschlechterte sich ständig. Die Hautveränderungen und die Schmerzen nahmen zu. Über dem linken Gesäss schwand an einer Stelle das Unterhautfettgewebe. Die Schmerzen strahlten beim Gehen bis zum Kreuzbein und noch höher in die Wirbelsäule aus. Die Müdigkeit und Kraftlosigkeit verstärkten sich.

Die histologische Untersuchung einer Probeexcision aus der Hautveränderung am linken Oberschenkel konnte im Jahre 1958 eine beginnende diffuse Sklerodermie nicht sicher ausschliessen. (Universitäts-hautklinik Erlangen) Die schmerzhaften Veränderungen besserten sich wesentlich unter einer Pasimyxinkur und Diathermiebestrahlungen. Als die Patientin 1959 zur erneuten Aufnahme in die Neurologische Universitätsklinik kam, klagte sie über Kraftlosigkeit und Schmerzen (besonders bei Bewegungen) in beiden Armen und Beinen.

Untersuchungsbefund II (1959):

a) Allgemeinbefund:

Der internistische Allgemeinbefund der 45-jährigen Patientin stimmt mit den Ergebnissen von 1957 überein. Es tritt nur noch eine Cyanose der Hände und Füße bei senkrechter Haltung auf. Im Serum lässt sich eine deutliche γ -Globulinvermehrung nachweisen (24,1 mg%).

b) Hautklinischer Befund:

An der Aussenseite des linken Oberschenkels, des linken Oberarmes, unterhalb der linken Brust und an der Vorderseite des rechten Oberschenkels befinden sich fleckförmige, atrophische, leicht bräunliche Hautveränderungen.

c) Neurologischer Befund:

Im Bereich der Hirnnerven fällt eine Mundfacialisschwäche

rechts auf.

Die Motilitätsprüfung bestätigt die Befunde von 1957: Verminderung der groben Kraft des linken Beines. Die Minderung der groben Kraft im rechten Bein kommt neu hinzu. Man kann mit einer Hand die Kraft des Beines und der Hüftmuskulatur kompensieren. Die Glutealmuskulatur ist links stärker als rechts eingesunken. Leichte Atrophien befinden sich auch in den von Hautveränderungen betroffenen Arealen.

Reflexe: Der Reflexstatus ist wesentlich pathologischer als vor zwei Jahren mit einem beiderseits positiven Trömmer (li < re), dem Ausfall der BDR, einem deutlich linksbetonten PSR, einem rechtsseitigen, positiven und einem links schwach positiven Babinski.

Sensibilität: Der Befund ist unverändert mit Hypalgesie und Hypaesthesia im Bereich der Hautveränderungen. Das Liquor-pherogramm ergibt eine leichte β -Globulinvermehrung.

- d) Diagnose: Circumscripte Sklerodermie und neurologische Ausfallerscheinungen

Weiterer Verlauf: In der Mitte des rechten Oberschenkels zeichnete sich seit 1959 immer mehr eine Einschnürung ab. Die bis zur Hüfte hinaufziehenden Schmerzen behinderten sie nicht nur beim Gehen, sondern auch beim Sitzen. (Sie gab deswegen ihre Bürostelle auf.) Die Patientin klagte nicht nur über eine Schwäche in den Beinen, sondern dass der ganze Körper an Halt verloren habe.

Untersuchungsbefund III: (1963)

a) Allgemeinbefund:

Eine wesentliche Änderung gegenüber 57 und 59 ist bei der jetzt 49 - jährigen Patientin nicht eingetreten. Die Herzaktion ist tachycard mit einem Puls von 120/Min. Der Blutdruck ist mit 180/100 mm Hg weiter angestiegen.

b) Hautklinischer Befund und bioptischer Befund:

Zu den bereits 1959 angeführten Veränderungen (an der Aussen-
seite der linken Ober- und Unterschenkel, des linken Oberarmes,
unterhalb der linken Mamma, an der Vorderseite des rechten
Oberschenkels) kommen noch teigige, etwas wärmere, stark
druckempfindliche Verdickungen an den Innenflächen der Knie-
gelenke.

Biopsiebefund der Haut: (Dr. DOEPFKER aus der Universitäts-
hautklinik Würzburg) Die Epidermis ist verschmälert. Die Rete-
zapfen sind verstrichen. Zudem findet sich eine geringgradige,
streifenförmige, perivaskuläre Rundzellinfiltration. Die Histo-
logie bestätigt die Diagnose einer Sklerodermie.

c) Neurologischer Befund:

Der Befund im Bereich der Hirnnerven bestätigt das Ergebnis
von 1959: Mundfacialisschwäche rechts. Die Motilitätsprüfung
ergibt die gleichen pathologischen Befunde wie 59: Minderung
der groben Kraft beider Beine und neu: eine latente Parese des
linken Beines.

Der Reflexstatus zeigt folgendes, pathologisches Bild:

Meyerscher Grundgelenksreflex li < re, Babinski, Gordon,
Oppenheim sind rechts inkonstant auslösbar; die BDR sind
in allen Quadranten äusserst schwach vorhanden.

Die Sensibilitätsstörungen haben stark zugenommen. Man
findet eine Hypalgesie und Hypaesthesia ab T₁₀ distalwärts
und eine Störung der Tiefensensibilität der unteren Extremi-
täten, die links stärker ausgeprägt ist als rechts.

d) Diagnose: circumscriphte Sklerodermie und neurologische
Ausfallerscheinungen

4. Fall D: Herr W., 49 Jahre

Die Familienanamnese des Patienten ist vollkommen unauffällig.

Die eigene Krankengeschichte enthält folgende Angaben:

Häufig cyanotische Zustände post partum und eine Typhuserkrankung im Jahre 1947. Bis 1961 fanden sich dann keine Besonderheiten.

Anamnese: Die Vorgeschichte begann 62 mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen wie Appetitlosigkeit und Unwohlsein. Bei Kälteeinwirkung trat eine bläuliche Verfärbung der Finger ein. In der Folge kam es zu einer Schwellung der Hände, einem schwierigen Faustschluss und zur Verhärtung der Haut an den Fingern. Der Prozess griff allmählich auf das Gesicht, die Unterarme, den Stamm und die Füße über.

Vom Oktober 62 bis Januar 63 kam der Patient zur ersten klinischen Behandlung in die Würzburger Universitätshautklinik. Eine Probeexcision ergab die histologische Diagnose einer diffusen Sklerodermie im späten Stadium. Klinisch zeigte sich das typische Bild der diffusen Sklerodermie ohne Beteiligung der inneren Organe.

Die zweite stationäre Aufnahme in die Hautklinik erfolgte vom August 63 bis Februar 64. Die inneren Organe waren nun bereits von dem sklerotischen Prozess mitbetroffen. (Lunge, Leber, Herz, Niere) Anfang Juni 64 erfolgte die dritte stationäre Aufnahme in die Hautklinik. Der Patient verspürte plötzlich starke Kopfschmerzen. Der Blutdruck stieg bis zu 220 mm Hg systolisch. Der Patient erbrach. Schliesslich traten epileptiforme Anfälle von circa 2 Min. Dauer auf mit tonisch, klonischen Zuckungen, einer Blickrichtung nach links oben, wobei Schaum vor den Mund trat. Anschliessend trat ein kurzfristiger Atemstillstand auf. Der Patient war somnolent. Wegen der neurologischen Erscheinungen erfolgte die Verlegung in die neurologische Universitätsklinik.

Untersuchungsbefund vom 6. 6. 64:

a) Allgemeinbefund:

Der 49-jährige Patient ist schwer ansprechbar. Sein AZ ist reduziert, der EZ ausreichend. Die Sklerodermie hat bereits die intestinalen Organe befallen. Es lässt sich eine Lungenfibrose, eine Oesophagusatrophie mit Dysphagie und eine Magenatonie feststellen. Die fraktionierte Magenaushebung ergibt subacide Werte, das EKG eine Innenschichtanaemie des Herzens. Über der Herzbasis hört man ein systolisches Geräusch, der A₂ ist akzentuiert. Die Herzaktionen sind tachycard bei Sinusrhythmie. Der Blutdruck ist normal. Im Urin findet sich keine Eiweissausscheidung.

b) Hautklinischer Befund:

Die Haut der Extremitäten, des Gesichtes und des Stammes ist glänzend. Im Gesicht und an den Extremitäten zeigt sich ausserdem eine rotbraune Pigmentierung.

c) Neurologischer Befund:

Der somnolente Zustand des Patienten erlaubt keine Prüfung der Hirnnerven I, VII und VIII. Herr W. hat eine Hemianopsie links. Am Fundus finden sich beiderseits Kaliberunregelmässigkeiten der Arterien und einzelne Haemorrhagien als Zeichen einer Retinopathia angiospastica. Die Papillen sind rund und weitgestellt und zeigen keine Reaktion auf Licht. Die Cornealreflexe sind beiderseits angedeutet. Die NAP I rechts und links sind druckempfindlich.

Die Motilitätsprüfung ist aktiv nicht durchführbar. Man kann keine Muskelatrophien erkennen.

Der Reflexstatus ergibt beiderseits abgeschwächte Sehnenreflexe der oberen und unteren Extremitäten, einen positiven Trömmer und Mayer und einen Ausfall aller BDR.

Man kann die Sensibilität nicht prüfen, da der Patient nur auf intensive Schmerzreize reagiert.

Die Psyche des Patienten ist stark gestört. Er ist zeitlich und örtlich desorientiert und perseveriert.

Der lumbale Liquor zeigt eine Eiweisserhöhung (55,3 mg% bei Bromphenolblau und 59,0 mg% bei Phenolreagenz-Cu).

Die luesspezifischen Reaktionen des Liquors sind negativ.

Das EEG des 49-jährigen Patienten ist unregelmässig mit über den vorderen Hirnabschnitten auffällig vielen langsamen Wellen, die meistens eine Rechtsbetonung aufweisen. Die Kurve links ist flach, besonders über der Praecentralregion. Die FEG Aufnahme, die einen Monat später angefertigt wird, bestätigt diesen Befund: flache Zwischenwellen links temporo-praecentral. In der gleichen Gegend befinden sich einige steile Abläufe. Neben einer Allgemeinschädigung besteht der Verdacht auf eine Herdschädigung in den mittleren Hirnabschnitten links und auf einen Krampffocus im gleichen Bereich.

Die Testung der zentral-vegetativen Funktionen ergibt nur einen leicht negativen Staub-Traugott.

- d) Diagnose: Diffuse Sklerodermie mit einem Status epilepticus
- e) Therapie: Im postepileptischen Stadium erhält er Megaphen. Der Patient wird mit salzarmer Kost behandelt, Herzglykosiden, Vitaminen und Antibiotika. Daneben erhält er Complamin zur besseren, peripheren Durchblutung und Citropepsin und Resochin.

f) Weiterer Verlauf:

Am 27. 7. 64 wird der Patient in die Medizinische Klinik der Universität Würzburg überwiesen zur Abklärung der

malignen Hypertonie, die sich 4 Wochen nach dem Status epilepticus entwickelt hat mit einer gleichzeitig positiven Eiweissausscheidung im Urin. Zu der Verlegung veranlasseter Zustand:

Der Blutdruck zeigte Werte von 230/140 mm Hg. Die Nierenfunktion war global eingeschränkt: PAH-Clearance 199 ml/Min., Inulin-Clearance 84 ml/Min., Kreatinin im Serum 1,8 mg%, Phenolrotausscheidung 15 %, maximales Harnkonzentrationsvermögen 1020. Im i. v. Pyelogramm zeigen sich keine entzündlichen Veränderungen. Trotz intensiver Therapie verstirbt der Patient am 3. 9. 64.

g) Autoptischer Befund (Dr. KLINGE Pathologisches Institut der Universität Würzburg; Prof. Altmann)

Auszug aus dem körperlichen Sektionsbefund

Äussere Besichtigung:

Die Haut des Stammes und der Extremitäten ist rau und bräunlich verfärbt; über den Knöcheln und Fussrücken bis hinauf etwa 10 cm ins untere Drittel beider Oberschenkel, sowie über den Fingern ist die Haut deutlich weisslich marmorartig verfärbt und leicht verdickt.

Brustorgane:

Beide Lungen zeigen diffuse Verdichtungen, die in den Unterlappen und im rechten Mittellappen stärker ausgeprägt sind. Auf dem Schnitt sind sie unelastisch, feucht und zeigen vielfachst eine feine graue Felderung. Die Lungenarterien sind mit flüssigem Blut gefüllt. Sie zeigen eine diffuse Verdichtung ihrer Intima mit gelblichen Flecken an den Gefässverzweigungen. Die Luftröhre hat eine leicht gerötete Schleimhaut.

Die Muskulatur beider Herzkammern ist kräftig verdickt (re 7, li 17 mm). Die Coronargefässe haben offene Abgänge. Ihre Lichtung ist überall weit. Die Brustaorta ist gleichmässig dick.

Halsorgane:

Die Halsschlagader ist diffus gelblich verdickt.

Bauchhöhle:

Die Wandschichten des Magens sind allgemein etwas verdickt. Die Schnittfläche der Leber ist blaurot mit gelblichen Flecken und erweiterten Zentralvenen. Die Faserkapseln der Nieren sind weisslich verdickt. Die Oberflächen sind grob gekörnt. Die Rinde erscheint stellenweise verschmälert. Das linke Nierenbecken ist leicht weisslich verdickt. Die Bauchaorta zeigt zahlreiche, bis linsengrosse, zum Teil dicht bei dicht stehende, gelbliche oder weissliche Erhebungen unter der Intima. Die Schenkelvenen haben einen zarten Klappenapparat. Die Arterien sind diffus verdickt.

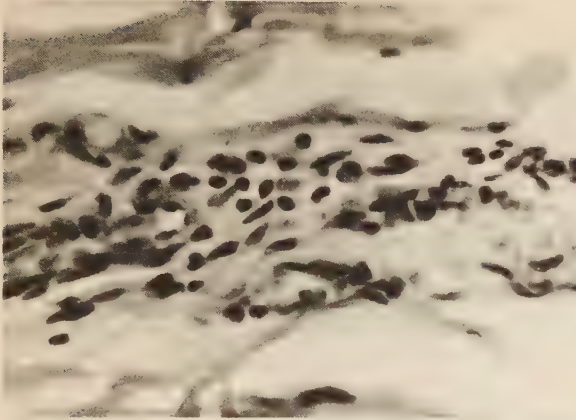
Histologische Befunde:

Haut:

Hier sieht man eine ungewöhnliche Verschmälерung des Epithels auf 4 bis 6 Zellagen. Die Papillen sind weitgehend geschwunden. Die Basalzellen zeigen eine kräftige Pigmentation. Eine geringe bis mässige Hyperkeratose ist vorhanden, jedoch keine Parakeratose. Die subepidermalen Schichten sind vollständig fibrös umgewandelt durch ein kollagenes Fasergewebe, das die Haarbälge, die Schweiss- und Talgdrüsen vollständig umschliesst und bis zur deutlichen Atrophie einengt. Gefässe sind kaum zu erkennen. Sie haben, wo sie auftreten, deutlich verdickte Wandungen und schmale Lichtungen. Gelegentlich finden sich in ihrer Nachbarschaft einzelne, schütterere Rundzellinfiltrate. Im übrigen sind Filtrate in Cutis und Subcutis nicht nachweisbar. Die tieferen Lagen der Cutis sind von Fettgewebe reichlich durchsetzt. Bei der Elasticafärbung sieht man, dass die elastischen Fasersysteme der Haut allenthalben unterbrochen sind und die einzelnen elastischen Fasern verdickt und aufgequollen erscheinen. Ihre Enden sind jeweils verplumpt und eingerollt.

Muskulatur:

(Oberarm, Oberschenkel) Immer wieder erkennt man, dass einzelne Muskelfasern oder -gruppen durch derbes, kollagenfaseriges Bindegewebe ersetzt sind. Stellenweise werden solche Muskel-



Fall D

Abb. 2

Sklerodermie der
Haut mit perivasa-
lem Infiltrat

gruppen von Bindegewebe umschlossen. Sie scheinen dann deutlich atrophisch. Auch finden sich breitere, bindegewebige Narbenfelder innerhalb der Muskulatur, in deren Nachbarschaft dann Gefäße auftauchen, deren Media und Adventitia von Rundzellen durchsetzt sind und deren Intima oedematös verquollen erscheint.

Aorta:

(untersucht an nicht arteriosklerotischveränderten Bezirken)
Die Adventitia ist stellenweise fibrös verdickt und an anderen Stellen locker. Die Vasa nutritia zeigen nicht selten deutliche Infiltrate in Adventitia und Media und eine zellreiche Verquellung der Intima. Die Lichtungen solcher Gefäße sind deutlich eingengt. In der Nachbarschaft treten gelegentlich Blutungen auf. Andere ernährende Gefäße der Aorta zeigen eine homogene, fibrinoide Verquellung der Wandschichten. In solchen Bereichen kann man auch eine fleckförmige Auflösung der elastischen Lagenlamellen der äusseren Aortenwand beobachten.

Herz :

Man findet das Epicard verdickt durch breite, locker aufgeladerte Fibrinmassen, in die gewöhnlich von der Basis her bereits reichlich Gefässe eingesprossen sind. Die intramuralen Arterienäste sind teils schmal, ihre Lichtung ist weit oder eingengt durch fibröse Verdickungen der Intima. Andererseits sieht man auch Coronararterienäste mit diffus oder halbmondförmigen fibrinoid verquollenen Wandschichten, über denen die Intima oedematös gelockert erscheint. Und schliesslich sind gelegentlich Coronararterien zu finden, die von der Adventitia her mit lockeren Rundzellularinfiltraten durchsetzt werden. In einem Querschnitt erkennt man, dass die Herzmuskelfasern abschnittsweise feintropfig verfettet sind.

Lunge:

In den Unter- und im rechten Mittellappen erkennt man, dass das Interstitium in diffuser Ausbreitung kollagenfaserig verbreitert ist, daneben finden sich ausgedehnte, schalenförmige, granulom-ähnliche Herde aus noch zellreichem Bindegewebe, in das einzelne Rundzellen eingelassen sein können. Bei genauer Betrachtung sieht man, dass im Zentrum dieser Herde verödete Arterien gelegen sind. Vereinzelt stösst man auf frisch fibrinoide Gefässnekrosen mit einer Rundzelldurchsetzung ihrer Wandschichten und schliesslich - in Abhängigkeit davon - auch auf umschriebene Blutungen in die benachbarten Alveolen hinein.

Allgemein ist die Wandung der Alveolen verdickt. Neben frischen Blutungen kann man reichlich Fibrinansammlungen in den Alveolen beobachten. Die grossen Lungenarterien haben eine fibrös verdickte Intima und muskelkräftige Wandungen.

Milz:

Die Milzfollikel sind bis auf spärliche Reste geschwunden, die dann ein nur kleines Reaktionszentrum aufweisen. Die Zentralarterien sind sehr häufig vollständig fibrinoid verquollen, nicht selten besteht ein nur noch geringfügiges Restlumen.

Lymphknoten:

Ein ähnliches Bild bieten die Lymphknoten, deren Zentralarterien gewöhnlich verödet und faserig ersetzt sind.

Leber:

Zwischen den einzelnen Läppchenzentren sind Stauungsstrassen entwickelt. Die läppchen-zentralen Leberepithelien sind atrophisch. In einigen peripheren Feldern sieht man kleine Arterien, deren Wandschichten fibrinoid nekrotisch erscheinen.

Pankreas und NN:

Gleichartig veränderte Arterien sind hin und wieder im Pankreas zu finden und an den kleineren Ästen der Nebennierenrindenarterien.

Niere:

Die ausgeprägtesten Veränderungen finden sich an den kleinen Arterien und den Arteriolen. Man sieht hier frisch fibrinoid verquollene und nekrotische Wandungen, die im Fettschnitt eine deutliche Einlagerung sudanophiler Substanzen erkennen lassen. Dabei sind die Lichtungen deutlich eingeengt oder vollständig obliteriert. Die Wandungen können von Blutungen durchsetzt und aufgewühlt sein. Die Blutungen sind in Form kleiner, infarktähnlicher Bezirke vielfach auch in der Umgebung nachzuweisen. Hin und wieder sind in solchen Arterien auch von aussen durch Adventitia in die Media eindringende Rundzellinfiltrate zu beobachten, denen lappkernige Leukocythen in spärlicher Zahl beigemischt sind. Grundsätzlich die selben Veränderungen finden sich an den Schlingen der Glomerula: man sieht fibrinoide Nekrosen von einzelnen Schlingen oder Schlingengruppen, schliesslich auch von ganzen Glomerula, jeweils begleitet mit einer deutlichen Ausscheidung von Erythrocyten in die Glomerulkapsel, die verbunden ist mit einem eiweissreichen Infiltrat, das - wie die Fettfärbung zeigt - reichlich Fettkörnchen enthält. Entsprechend sind in den Tubuli immer wieder Eiweisszylinder, tropfige Eiweissrückresorption in den Epithelien und schliesslich auch ausgedehnte feintropfige Fettablagerungen innerhalb der Epithelien zu finden. Einige der Arterien weisen bereits eine kollagenfaserige Färbung - zumindest teilweise - auf. Das Bindegewebe ist noch locker und sehr zellreich.

Schädelsektion:

Die Kopfschwarte ist leicht abziehbar. Der Schädel zeigt einen regelmässigen längsovalen Bau. Die Kalotte ist gleichmässig dick.

Die 5 mm dicke Schnittfläche ist dreigeschichtet. Die Dura ist frontal leicht gespannt, der obere Längsblutleiter leer. Die weichen Hirnhäute sind gut durchtränkt, zart und spiegelnd. Aus dem Subarachnoidalraum läuft etwas klare Flüssigkeit ab, und die Gefässe sind kräftig mit Blut gefüllt. Die Wände der grossen Gefässe der Basis sind leicht verdickt, besonders an den Gefässverzweigungen. Ihre Lichtung ist leer.

Die Furchen der Hirnoberfläche sind beiderseits gleichmässig und regelmässig ausgebildet. Das Gehirn ist beiderseits von gleicher fester Konsistenz.

Die Kleinhirnmandeln treten deutlich hervor. Sie sind an ihrer Basis durch tiefere Furchen beiderseits kräftig eingeschnürt.

Sektion des formalin-fixierten Gehirns:

Die Ventrikel sind schmal und zusammengefalzt.

Ihre Innenauskleidung ist glatt. Auf Durchschnitten durch die Stammknoten ist die Zeichnung beiderseits gleichmässig, mit guter Abgrenzung der weissen und grauen Substanz. Die Rinde ist auf beiden Seiten gleich breit und ebenfalls scharf abgesetzt. Hier, wie auch auf Schnitten durch die weissen Marklager, sind Herdbildungen nicht zu erkennen. Ebenso bieten Durchschnitte durch die Vierhügelgegend und das Kleinhirn eine regelmässige Zeichnung. An den Hirnschenkeln ist die Substantia nigra als schmaler Streifen erkennbar.

Querschnitte durch die Medulla oblongata geben eine gleichmässige Ausbildung von Olive und Pyramide. Am Querschnitt der oberen Medulla ist die Schmetterlingsform der grauen Substanz deutlich vom weissen Mark abgesetzt.

Die grossen Blutleiter am Schädelgrund enthalten flüssiges Blut. Die Hypophyse ist bohnenförmig und fest.

Nach Abziehen der Dura sind am Schädelgrund Gefässfurchen und Nähte erkennbar. Es sind keine Sprünge sichtbar.

Histologie:

Am Gehirn fällt auf zahlreichen Schnitten durch die verschiedensten Regionen zunächst ein leichtes Oedem der Virchow-Robin-schen Räume auf. Im Mark können die Astrocyten in diffuser Anordnung leicht milchglasartig geschwollen sein. Eine geringfü-

gige Wucherung der Stäbchenglia ist ebenfalls nachzuweisen.

Ganglienzellausfälle kommen weder in der Rinde des Kleinhirns noch des Grosshirns vor. Allerdings ist hin und wieder eine beginnende Tigrolyse mit zumindest stellenweiser flachförmiger Auflösung der Nisslsubstanz zu sehen (Nucleus lentiformis).

Die Textur der grossen Faserbahnen ist wohl erhalten. In der subependymären Zone im Bereich des 3. Ventrikels sieht man ein mässig ausgeprägtes interzelluläres Oedem, das eine Gliawucherung noch nicht nach sich gezogen hat. Gelegentlich stösst man - ohne besondere Bevorzugung eines bestimmten Abschnittes - im Gross- oder Kleinhirn auf feine Arterienäste, deren Adventitia und stellenweise auch die Media eine deutlichere Rundzellinfiltration bemerken lassen. Schliesslich sieht man auch eine gelegentlich fibrinoide Verquellung der Wandschichten, die zu leichter Lichtungseinengung geführt haben kann. Eindeutige fibrinoide Gefässnekrosen mit Blutungen in die Gefässwand oder gar in das umgebende Hirngewebe sind aber nicht zu sehen.

Ergänzung des histologischen Befundes des Gehirns:

Die freundlicherweise uns überlassenen Präparate aus dem Pathologischen Institut Würzburg zeigen eine Gliarassenbildung zwischen hyalinisierten Arteriolen sowie corpora arenacea.

Eindeutige, fibrinoide Gefässnekrosen mit Blutungen in die Gefässwand sind selten, fehlen aber nicht ganz.

Frische Thromben in den Gefässen können agonal entstanden sein.

III. Besprechung

1. Klinik

a) Anamnese

Es handelt sich bei den besprochenen Krankheitsfällen um Patienten mit der gesicherten Diagnose einer Sklerodermia circumscripta sive diffusa kombiniert mit pathologisch-neurologischen Erscheinungen. Nur bei einer Patientin (Fall B) traten in der Familie neurologisch-psychiatrische Erkrankungen auf. Alle anderen Familienanamnesen waren vollkommen unauffällig.

Die Patienten selbst waren bis auf leicht verlaufene Kinderkrankheiten vor Beginn der zu besprechenden Erkrankung gesund.

b) Prodromi

Die Prodromi zeigen bereits bei diesen 4 Patienten eine erhebliche Variation:

1. neurologische Prodromi
2. ohne Prodromi
3. und 4. Prodromi von Seiten des Gefäßsystems

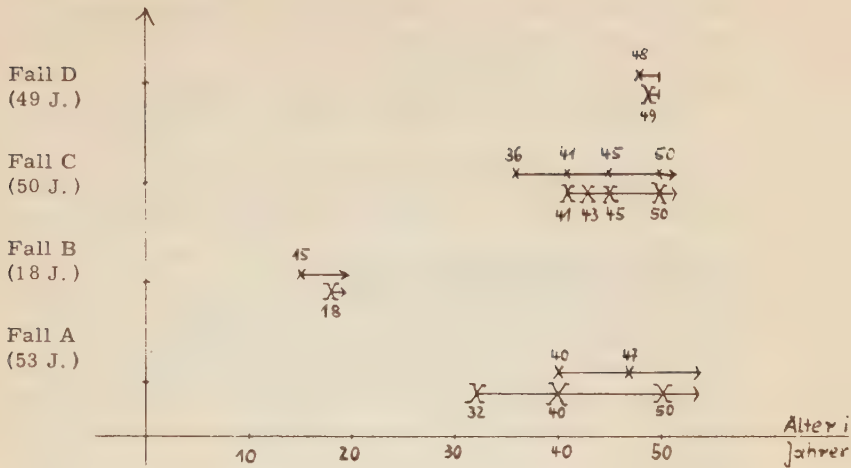
Im Fall A begann die Krankheit mit leichten, flüchtigen Paraesthesien in beiden Beinen und einem allgemeinen Schwächegefühl. Erst 8 Jahre später liegt der Anfang des ausgeprägteren Krankheitsbildes.

Im Fall B kann man nicht von vorhergehenden Krankheitszeichen sprechen.

Im Fall C liegen die Vorboten schon 20 Jahre zurück: die Hände sterben bei feuchtem Wetter ab und werden schneeweiss.

Im Fall D sind diese Symptome ähnlich: ein halbes Jahr zuvor tritt bei Kälteeinwirkung eine bläuliche Verfärbung der Finger ein.

c) Krankheitsbeginn



x = Beginn oder Fortschreiten der Sklerodermie

X = Beginn oder Fortschreiten der neurologischen Erscheinungen

Bei drei Fällen (B, C, D) beginnt die Krankheit mit den Hautveränderungen, denen in Abständen von einem bis fünf Jahren die neurologischen Komplikationen folgen. Bei einem Patienten (Fall A) findet sich die umgekehrte Reihenfolge: den ersten neurologischen Anzeichen folgen erst 8 Jahre später die sklerodermalen Erscheinungen der Haut.

d) Manifestation

Die Manifestation der progredienten Krankheitsbilder führt im Fall A zu einem Fortschreiten der neurologischen Erscheinungen (Paraesthesien in den unteren Extremitäten und den Händen und ein Kribbeln im Kopf) mit der ersten Hautmanifestation auf der Innenseite des Oberschenkels.

In den anderen Fällen ist die Manifestation nur gebunden an die sklerodermalen Hautveränderungen mit der typischen Braunverfärbung und Verspannung:

Fall B auf der linken Körperseite im Bereich des Halses und der Gürtellinie

Fall C an der Aussenseite des linken Oberschenkels

Fall D sklerodermale Veränderung der Haut an den Händen

e) Vollausprägung des Krankheitsbildes:

Im Fall A bestehen eine bitemporale Hemianopsie und eine Klopfempfindlichkeit des Kopfes mit dem symmetrisch angeordneten Bild der Sklerodermia circumscripta an den Unterarmen, dem Rumpf und den Oberschenkeln.

Im Fall B kommt es zu einer Sklerodermia circumscripta im Bereich der linken Körperseite von $C_4 - C_5$ und von $Th_9 - Th_{11}$ mit einer linksseitigen Hypaesthesie ab T_7 , einer Hyperpathie und einer verlangsamten Thermaesthesie des linken Fusses und eine Kraftverminderung links bei der Dorsalflexion des Fusses und beim Beinvorhalteversuch. Der ASR fehlt links. Die BDR sind links in allen Quadranten stark abgeschwächt, und der Mayer'sche und Trömmer'sche Reflex links sind angedeutet positiv.

Im Fall C treten die Hautveränderungen der Sklerodermia circumscripta auf: an der Aussenseite des linken Ober- und Unterschenkels, am linken Oberarm, unterhalb der linken Mamma, an der Vorderseite des rechten Unterschenkels und in den Kniekehlen. Zudem bestehen eine Mundfacialisschwäche rechts, eine Minderung der groben Kraft beider Beine mit einer latenten Parese des linken Beines. Ausserdem zeigen sich eine Hypalgesie und eine Hypaesthesie ab Th_{10} distalwärts kombiniert mit einer Tiefensensibilitätsstörung. Der Mayer'sche Grundgelenksreflex ist links stärker als rechts.

Pyramidenbahnzeichen sind inkonstant auslösbar rechts (Babinski, Gordon, Oppenheim). Bemerkenswert ist noch eine tachycarde Herzaktion mit einem erhöhten Blutdruck von 180/100 mm Hg.

Der Fall D zeigt am ganzen Körper die Hautveränderungen der Sklerodermia diffusa mit einer Lungenfibrose, einer Oesophagus-atrophie und einer Innenschichtischaemie des Herzens. Hinzu kommt ein typischer Status epilepticus mit einer im Erschöpfungsstadium nachweisbaren Retina angiospastica und dem Ausfall der BDR in allen Quadranten. Im späten Stadium tritt eine weitere Verschlechterung des Zustandes ein mit einer malignen Hypertonie und einer globalen Einschränkung der Nierenfunktion.

f) Therapie

Im Fall A wurde der Hypophysentumor operativ entfernt.

Im Fall B entfiel die Therapie wegen der ungeklärten Ätiologie und des nicht zu schweren Krankheitsbildes.

Im Fall C behandelte man die Sklerodermie mit Aquacillin und gab zur psycho-vegetativen Umstimmung Insidon.

Im Fall D verordnete man im postepileptischen Stadium Megaphen. Zur Stützung der mitbefallenen inneren Organe erhielt der Patient Herzglykoside, Citropepsin, Resochin und Complamin.

2. Laborergebnisse und Morphologie

Bemerkenswert ist der pathologische Liquor-Eiweissbefund bei den Fällen B, C und D mit einer teilweisen Eiweissvermehrung und der EEG Befund mit Allgemeinveränderungen und einem Herdhinweis links temporal in den Fällen C und D.

Zentral-vegetative Störungen finden sich bei den Fällen A, C und D.

Die patho-histologischen Untersuchungen ergeben im Fall A ein chromophobes Hypophysenadenom und in den Fällen A, B und C bei der Biopsie der Haut eine Sklerodermie.

Der Sektionsbefund der übrigen Organe von Fall D ergibt eine diffuse Sklerodermie besonders des Gesichtes und der Extremitäten mit Destruktion der Elastica, erheblicher Wucherung und Verquellung der Kollagenfasern, alten und frischen arteriitischen Gefässwandläsionen. Gleichsinnige Veränderungen einer schweren Fibrose finden sich in der Skelettmuskulatur und besonders in den Lungen, sowie herdförmig in den Nieren. Gleichzeitig sind Gefässalterationen in nahezu allen Organen zu erkennen. Dabei handelt es sich sowohl um frische, von der Adventitia in die Media eindringende Rundzellinfiltrate, als auch um fibrinoide Nekrosen mit Verquellung aller Wandschichten, als auch um Gefässnarben mit kollagenfaserigen Umwandlungen der kleinen Arterien verbunden mit Lichtungsverlust. Alte sklerotische Organveränderungen sind jeweils kombiniert mit alten Gefässwandveränderungen.

Ergebnis der Hirnsektion und des Obduktionsbefundes der übrigen Organe von Fall D: Es findet sich eine Volumenvermehrung des Gehirns mit Druckkonus der Kleinhirnmandeln beiderseits und

diskrete fibrinoide Verquellung der Wandschichten der feinen Arterienäste an verschiedenen Stellen.

Zusammenfassung

Auffällig sind die Unterschiede im Auftreten der neurologischen Symptome zwischen dem Fall A und den Fällen B, C und D:

Im Fall A sind die Primärererscheinungen die Paraesthesien, denen 8 Jahre später die ersten Anzeichen der Sklerodermia circumscripta folgen mit einer Verstärkung der neurologischen Störungen. Nach weiteren 7 Jahren erfolgt ein neuer Schub der Sklerodermie und nach weiteren 3 Jahren beginnt die bitemporale Hemianopsie, als deren Ursache 3 Jahre später ein Hypophysentumor diagnostiziert wird.

In den anderen Fällen (B, C, D) beginnen die typischen Hautveränderungen vor den neurologischen Ausfällen:

Paraesthesien, Paresen oder ein Status epilepticus mit Pyramidenbahnzeichen bei allen Patienten. (BDR Ø)

3. Vergleich mit den in der Literatur erwähnten Fällen

Um zu einer grösseren Übersicht zu kommen, möchten wir unsere Krankengeschichten vergleichen mit den in der Literatur erwähnten Fällen von "Sklerodermie mit neurologischen Ausfallserscheinungen". Am besten gehen wir dabei von einer Tabelle aus.

Wie bei meinen Fällen kann ich auch in der Literatur zwei Gruppen erkennen. So fasst die erste Tabelle alle Fälle zusammen, bei denen die neurologischen Ausfallserscheinungen der Sklerodermie zeitlich vorangingen; während die zweite Tabelle alle Krankheitsbilder erwähnt, bei denen die sklerodermalen vor den neurologischen Erscheinungen auftraten.

Dabei versuchten wir an Hand der Krankheitsbilder über die Autopsiebefunde oder die Krankheitsgeschichten den zentralen Ort der Schädigung zu ermitteln. Dieser Lokalisationsversuch könnte eine Möglichkeit sein, einen Zusammenhang zu ermitteln einmal zwischen den vielförmigen Krankheitsbildern der "Sklerodermie mit neurologischen Komplikationen" und zum anderen zwischen den sklerodermalen und den nervalen Erscheinungen.

Tabelle 1: Neurologische Ausfallserscheinungen mit nachfolgender Sklerodermie

Fall	Neurologische Ausfallserscheinungen	Sklerodermale Veränderungen	Zeitliche Differenz zw. d. neurologischen Ausfallserscheinung u. d. ersten Auftreten d. skl. Veränderungen	Lokalisation der Störungen ins Nervensystem
1) Fall A ♂, 53 J.	bitemporale Hemianopsie	c. Skl. am Rumpf an d. Unterarmen an d. Unterschenkeln	8 Jahre	Hypothalamus Operationsbefund: ausgedehntes, intra- u. suprasell., chro- moph. Adenom
2) KOUTZE- MILOVA q. 3 J.	Akromegalie pubertas praecox	c. Skl.	keine	Hypothalamus
3) HOFF q. 26 J.	Diabetes insipidus binas. Hemianop.	c. Skl. der Unterschenkel	keine	Hypothalamus

Fall	Neurologische Ausfallerscheinungen	Sklerodermale Veränderungen	Zeitliche Differenz zw. d. neurologischen Ausfallerscheinung u. d. ersten Auftreten d. skl. Veränd.	Lokalisation der Störungen ins Nervensystem
4) EMMRICH ♀, 40 J.	Meningitis	d. Skl. d. Hände, Füße, d. Gesichts, d. Oesophagus, d. Leber	4 Jahre	?
5) ZETTER-STRÖM ♀, 4 J.	Encephalitis Atrophie d. Muskulatur	c. Skl. d. r. Gesichtshälfte, d. l. Körperhälfte	1 Jahr	Rhombencephalon (wegen der Skl. Cruciata)
6) NAESENS ♀, 11 J.	Akromegalie	c. Skl. besonders d. Extremitäten	nicht angegeben	Hypothalamus
7) BERNSTEIN ♀, 20 J.	Romberg'sche Hemiatrophie r., Hyperreflexie u. Spastik d. l. unteren Extremität	c. Skl. d. l. Halsseite, d. l. Unterschenkels	nicht angegeben	Gyrus praecentralis oder Capsula interna mit Mitbetroffensein d. Thl.
8) CURTIS ♀, 4 J.	opticus Tumor epileptische Anfälle	c. Skl. d. l. Körperhälfte	nicht angegeben	Neurocytoma d. l. n. opt., Haemorrh. im r. Seitenvent., chron. adhaes. Arachnoiditis l. fron., temp. occip.

Fall	Neurologische Ausfallerscheinungen	Sklerodermale Veränderungen	Zeitliche Differenz zw. d. neurologischen Ausfallerscheinung u. d. ersten Auftreten d. skl. Veränd.	Lokalisation der Störungen ins Nervensystem
9) CHRISTIANSON ♂, 7 J.	Hemiatrophia faciei	c. Skl. d. l. Gesichtshälfte, d. Stammes	gleichzeitig	?
EL - ZAWAHRY				
10) ♀, 45 J.	Hemiatrophia faciei	c. Skl. d. Stammes	nicht angegeben	?
11) ♀, 20 J.	Hemiatrophia faciei	c. Skl. d. Stammes	nicht angegeben	?
12) ♀, 12 J.	Hemiatrophia faciei	c. Skl. d. Stammes	nicht angegeben	?
13) BUREAU ♂, 49 J.	Syringomyelie C ₅ - Th ₈ r.	c. Skl. r. vom Handgelenk b. z. ob. 2/3 des Armes	einige Monate	C ₅ - Th ₈
14) KORTING	Querschnittslähmung	c. Skl. von entsprechenden dem Hörsitz	nicht angegeben	Rückenmark
15) RUBIN bis) 6 20) Fälle	spina bifida occulta	c. Skl. hauptsächlich d. unter. Extrem. (in Verlängerung d. Spinalwurzeln)	Jahre	Rückenmark
21) CHRISTIANSON bis) ANSON 40) 20 Fälle	spina bifida occulta	c. Skl. meist proximal der Wirbelsäulenanomalien	Jahre	Rückenmark

Fall	Neurologische Ausfallerscheinungen	Sklerodermale Veränderungen	Zeitliche Differenz zw. d. neurologischen Ausfallerscheinung u. d. ersten Auftreten d. skl. Veränd.	Lokalisation der Störungen ins Nervensystem
41) GERTLER ♂, 24 J.	thoracaler Übergangswirbel	c. Skl. r. im Bereich von Th ₁₂	20 Jahre	Rückenmark (Th ₁₂)
42) FOERSTER ♂, 6 J.	Spaltbildung L ₅ - S ₅	c. Skl. Th ₄ - Th ₅ r. ventral L ₅ - S ₅ r. dorsal r. seitlich d. Scapula u. d. Achselhöhle	4 Jahre	Rückenmark (L ₅ - S ₅)
43) HALTER ♂, 40 J.	Hypaesthesia l. Beugeseite d. 1. - 3. Fingers, Streckseite sämtlicher Finger	c. Skl. de. Finger d. 1. Hand	6 Monate	Medianus (nn. digit. palmar. comm. u. ramus comm. zum n. ulnaris, dessen nn. dig. palmares)
44) HALTER ♀, 49 J.	Hypaesthesia r. Beugeseite d. 1. - 3. Fingers, d. Streckseite sämtlicher Finger	c. Skl. d. Finger d. r. Hand	nicht angegeben	Medianus (nn. digit. palmar. comm. u. ramus comm. zum n. ulnaris, dessen nn. dig. palmares)

b) Auswertung der 1. Tabelle (Neurologische Ausfallserscheinungen und nachfolgende Sklerodermie)

Der Vergleich mit den in der Literatur erwähnten Fällen kann in folgende Aussagen zusammengefasst werden:

1. Mit einer Läsion des Rückenmarkes oder des peripheren Nervensystems stimmt nicht unbedingt die circumscripte Sklerodermie allein überein, noch muss mit einer cerebralen Symptomatik die diffuse Sklerodermie gekoppelt sein.

FOERSTER fordert nämlich in Analogie zu der Betrachtungsweise von STURM folgende Einteilung für die Sklerodermie:

dif. Skl. = cerebrale Läsion

c. Skl. vom bandförmigen Typ = spinale Läsion

c. Skl. unter dem üblichen Bild der Morphea = periphere Läsion

Dagegen spricht die eindeutig cerebrale Symptomatik der Fälle 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, die mit einer c. Skl. und nicht mit einer dif. Skl. gekoppelt waren.

2. Weiterhin ist - in Übereinstimmung mit KORTING - der Tabelle zu entnehmen, dass keine bestimmte Krankheit des cerebralen Nervensystems eine besonders häufige Koppelung mit der Sklerodermie zeigt. Deswegen ist es nicht möglich, aus der Ätiologie einer begleitenden cerebralen Erkrankung auf die Ätiologie der Sklerodermie zu schliessen.

3. a) Die Tabelle zeigt, dass durch den Lokalisationsversuch ein deutlicher Hinweis auf eine Reizung oder Schädigung des Thalamus oder Hypothalamus gegeben wird. Somit ist eine Umstimmung im vegetativen Nervensystem über die autonomen Zentren der Nuclei rostralis des Thalamus oder über die Nuclei tuberis und die

Hypophyse in Erwägung zu ziehen. Zudem muss man eine enge Koppelung des Thalamus und des Hypothalamus und damit der genannten autonomen Zentren über den Tractus mamillothalamicus annehmen.

Fall 1 (eigener Fall), 2, 3, 4, 6, 7 und 8 fänden hierdurch ein einheitliches Bild, denn auch bei einer Rindenschädigung kann durch die Rückwirkung auf den Thalamus über die corticothalamen Bahnen eine Umstimmung im vegetativen Zentrum hervorgerufen worden sein. Die neurologischen und dermalen Veränderungen wären Ausdruck eines einheitlich schädigenden Prinzipes.

3. c) Ausserdem ergibt sich ein deutlicher Hinweis (aus den Fällen 13 - 42) auf die Schädigung des Myelons und damit einer möglichen Beeinträchtigung der vegetativen Zentren im Cornu laterale und der Pars intermedia. Vor allem Fall 13 mit der Syringomyelie lässt diesen Rückschluss zu, da vegetative Störungen kein seltenes Symptom dieser Krankheit sind.

3. d) Aus den Fällen 44 und 43 kann man schliessen, dass eine periphere Nervenläsion z. B. durch eine Handphlegmone zum Bild der Hypaesthesie und einer darauffolgenden Sklerodermie führen kann.

Tabelle 2: Sklerodermie und nachfolgende neurologische Ausfallserscheinungen

Fall	Sklerodermale Veränderungen	Neurologische Ausfallserscheinungen	Zeitliche Differenz zw. d. sklerod. Veränderungen u. d. ersten Auftreten d. neurologischen Ausfallserscheinungen	Lokalisation der Störungen im Nervensystem
1) FALL D ♂, 49 J.	d. Sklerodermie	status epilepticus	1 Jahr	Im EEG Krampf-focus in den mittl. Hirnabschnitten l.
2) HERRMANN ♂, 16 J.	c. Skl. beginnend im l. Kieferwinkel	epileptische Anfälle	1 Monat	Cerebrum
3) JACCHIA ♂, 41 J.	d. Sklerodermie	epileptische Anfälle aphasische Störungen Verworrenheit	einige Monate	entzündliche Herde im Frontallappen, Parietallappen u. Calcarinagebiet
4) SOLOMONS ♂, 7 J.	c. Skl. d. r. Vorderhauptes	epileptische Anfälle	1 1/2 Jahr	Cerebrum
5) ROSSIER und) 6) 2 Fälle	Sklerodermie	Hemiplegie Aphasie	nicht angegeben	(Encephalorrhagie) capsula interna mit Thalamus-Beteilig. u. Cortexherd

Fall	Sklerodermale Veränderungen	Neurologische Ausfallerschei- nungen	Zeitliche Differenz zwischen de. sklerod. Veränderungen u. d. ersten Auftreten d. neurologischen Aus- fallerscheinungen	Lokalisation der Störungen im Nervensystem
7) CURSHMANN ♀ 29 J.	c. Skl. d. Gesichtes d. Hände d. Unterschen- kel d. Füße	Myasthenia	2 Jahre	?
8) PARKES ♀ 51 J.	c. Skl. d. Hände d. oberen T. d. Rumpfes	Myasthenia gravis	2 Jahre	?
9) VILANOVA ♀ 15 J.	c. Skl. d. Hände d. Stirn	Simmond Syndrom	gleichzeitig	Hypothalamus (?)
10) HAMMER- SCHMIDT ♀ 51 J.	c. Skl. d. Gesichtes d. Extremitäten	Simmond Syndrom	8 Jahre	Hypothalamus
11) FALL B ♀ 18 J.	c. Skl. Th ₉ - Th ₁₁ l. C ₄ - C ₅ l.	Hypaesthesia ab Th ₇ Hyperpathie u. Hyper- thermaesthesia d. l. Fusses Kraftverminderung d. l. Beines ASR ø l. BDR schwach	3 Jahre	Nerven

Fall	Sklerodermale Veränderungen	Neurologische Ausfallerscheinungen	Zeitliche Differenz zwischen d. sklerod. Veränderungen u. d. ersten Auftreten d. neurologischen Aus- fallerscheinungen	Lokalisation der Störungen im Nervensystem
12) FALL C ♀ 50 J.	c. Skl. 1. Oberarm l. Bein unterhalb d. l. Brust r. Unter- schenkel	Kraftverminderung beid. Beine, latente Parese d. l. Beines, inconst. Babinski r., BDR schwach, Hypaesthesia, ab Th. dist. Tiefensensib ¹⁰ stör.,	5 Jahre	Nerven
13) KIBLER ♀ 55 J.	c. Skl. d. Unterarme d. Beine (ab Knie distal- wärts)	ab Knien u. Ellenb. dist.: Hypaesthesia, Hypopathie, Muskelschwund, Sehnen- reflexe ø Ataxie Hände u. Füße: Anaesthe- sie	1 Jahr	Nerven (Rückenmark?)
14) RICHTER ♂ 48 J. (Autopsie)	d. Sklerodermie	Sehnenreflexe ø, BDR ø, Sensibilitätsausf. f. alle Qualit. an Händen u. Fü- ßen schliessl.: epilep. Anfälle	nicht angegeben	Gehirn o. B. Rückenmark: Ver- lust d. Myelinfasern d. lateralen u. ven- tralen Säule, Arte- ritis d. vasa nervor.

Fall	Sklerodermale Veränderungen	Neurologische Ausfallerscheinungen	Zeitliche Differenz zwischen d. sklerod. Veränderungen u. d. ersten Auftreten d. neurologischen Ausfall- erscheinungen	Lokalisation der Störungen im Nervensystem
15) SCHEER ♂ 48 J. (nach Encephalitis)	c. Skl. d. l. Körper- seite	Hemiparese l., Hemiataxie l., Hemihypaesthesia l., Hemihyperpathie l., lebhaft Reflexe l.	nicht angegeben	r. Thalamus u. caps. int. r. Hypothalamus
16) SCHEER ♂ 49 J. (nach Schädel- basisbruch)	c. Skl. d. l. Extre- mitäten	Taubheit l., Gleichgewichts- stör., Tiefensensibilitäts- stör., Hyperaesthesia l., Hyperpathie l. Reflexe +++, Pyramidz. l.	nicht angegeben	l. Labyrinth capsula int. (Pyramidenb.) Thalamus (sens. Bahnen)
17) ZÜLCH ♂ 54 J. (Autopsie)	d. Sklerodermie	Parese d. Arme, Sehnen- reflexe +++, Babinski +, ASR klonisch, Anaesthesia d. Hände u. Füße, Hyper- pathie, Ataxie	gleichzeitig	ZNS o. B. (Thalamus u. caps. int. oder Rindengebiete?)
18) MEMMES- HEIMER ♂ 27 J.	c. Skl. d. r. Körper- seite	progr. Muskeldystrophie PSR r. schwach	nicht angegeben	Nerven?

Fall	Sklerodermale Veränderungen	Neurologische Ausfallerscheinungen	Zeitliche Differenz zwischen d. sklerod. Veränderungen u. d. ersten Auftreten d. neurologischen Aus- fallerscheinungen	Lokalisation der Störungen im Nervensystem
19) RATNER ♀ 12 J.	c. Skl. d. l. Gesichts- hälfte Th ₇ - S ₅	Hemiatrophia cruciata (Gesicht l. und Rumpf r.) PSR r. (+), ASR r. ø; Th ₇ -S ₅ r. : Hyperpathie und Hypaesthesia ebenfalls i. d. l. Gesichtshälfte	etwas später	r. unterhalb d. centrum cilio- spinale l. im centrum ciliospinale (Seitenhörer u. Clark' sche S.)
20) BARKES- DALE o, ?	c. Skl. d. Hände d. Füße	Anaesthesia d. Hände und Füße, Lähmung d. m. interossei	nicht angegeben	Nerven

d) Auswertung der 2. Tabelle (Sklerodermie
und nachfolgende neurologische Ausfallserscheinungen)

Die 2. Tabelle fasst jene Krankheitsbilder zusammen, bei denen die pathologischen Hautveränderungen den neurologischen Ausfällen vorangingen. Die Auswertung führt zu ähnlichen Ergebnissen wie die 1. Tabelle: Veränderungen des Thalamus und Hypothalamus Fälle 5 - 9 - 10 - 15 - 16 - und 17, und möglicherweise Fälle 1 - 2 - 4 - 8; Veränderungen des Rückenmarkes Fall 11; Veränderungen der peripheren Nerven Fälle 12 - 13 - 14 und 18.

IV. PATHOGENESE

1. Innersekretorische Theorie:

Die These:

Die Vertreter (LERICHE, JUNG) dieser Theorie stellten die These auf, dass die Sklerodermie Ausdruck einer glandulären Störung sei. Spätere Arbeiten erweiterten die These, indem sie eine Mitbeteiligung des vegetativen Nervensystems verlangen.

Argumente für diese Theorie:

Die klinischen Argumente:

Die klinischen Argumente stützen sich auf einen häufigen Mitbefall der innersekretorischen Organe. Einige Beispiele, wie sie vor allem in der älteren Literatur immer wieder als Argument herangezogen werden, sollen dies erläutern. Als häufigste Ursache wurden Störungen der Thyreoidea, der Parathyreoidea und der Hypophyse angegeben.

Kombinationen mit Morbus Basedow erwähnen SATTLER und JEANELINE. Auch RÜBE, PALEARI und PRETE zeigen Fälle mit gesteigerter Schilddrüsentätigkeit. KAMISKY sieht Fälle mit Schilddrüsenunterfunktion. Weitere Sklerodermiebilder mit herabgesetzter Funktion dieses Organs beobachten REFSUM, TONKIN und TARRINARI.

Der pathogenetische Einfluss der Nebenschilddrüse wird hauptsächlich von WEISSENBACH und seinen Mitarbeitern, ferner von BERNHEIM, GARLOCK u. a. hervorgehoben. DE GENNES und BLANCARD sehen Sklerodermiefälle mit tetanoiden Attacken kombiniert. Auch mein erwähnter Fall A spricht trotz sei-

ner normalen Blutcalciumwerte mit dem positiven Chvostek ' schen Zeichen für eine tetanoide Dispositionslage.

Der hypophysäre Einfluss erhält schliesslich ein grosses Gewicht durch VILANOVA und DULANTO, die Fälle erwähnen, deren klinisches Bild durch reine Vorderlappeninsuffizienz geprägt ist. Auch meine Fälle 1, 2, 3, 6 in Tabelle 1 und in Tabelle 2 die Fälle mit der Šimmond' schen Kachexie könnten als Unterstützung dieser These dienen. Angeführt seien noch die Sklerodermiebilder mit hypophysären Störungen, wie sie STRÜMPELL, ROUX und MARINESCO beschreiben.

Als weiteres und besseres klinisches Argument können die Therapieerfolge aufgezeichnet werden. Durch die verschiedensten Hormongaben wurde oft ein Stillstand, ja sogar völlige Heilung erreicht.

So sprechen für eine günstige Wirkung durch die Verabreichung von AT10 mein Fall A und die Fälle von BRUNS, PEREZ und Mitarbeitern, LÖHE, PARHON und Mitarbeiter und von HUMMEL.

Grossartige Erfolge durch Parathyreoidektomie teilen NAESSENS, LERICHE, GATE und viele andere mit. LERICHE beobachtet schlagende Erfolge durch diesen operativen Eingriff bei Formen, die mit Vorzug das Gesicht und die Glieder befallen.

HAMMERSCHMIDT und KORTING berichten von der erfolgreichen Hypophysenimplatation.

Die experimentellen Argumente

SELYE spritzte Ratten das Hormon der Parathyreoidea ein und erzielte in 20 % der Fälle das Bild der Sklerodermie. Durch Entfernung der Nebenschilddrüsen erzielte er Heilung.

Ein anderer Versuch beruht auf der Untersuchung des Calciumgehaltes der Haut, wonach die sklerodermische Haut 20 - 30 mal mehr Calcium enthalten soll als die gesunde. (ZIELKE und Mitarb.)

Die Argumente der Morphologie

Die Argumente der Morphologie erstrecken sich auf die Sektionsbefunde. WÜNSCHER und ZIMMERMANN finden bei einem Fall von diffuser Sklerodermie eine Struma nodosa colloides des linken Schilddrüsenlappens, eine Ovarialcyste links und eine fleckförmige Entfettung der Nebennieren.

JACCHIA beobachtet bei der Sektion (d. Skl.) in der Thyreoidea verhältnismässig seltene und unregelmässig verteilte Kolloidblasen mit dem Überwiegen von kleinen, kollabierten, fast kolloidlosen Acini. Ausserdem fand er uncharakteristische Nebennierenveränderungen. Andere Autopsiebefunde berichten von Adenomen der Schilddrüse (BAROW) oder einer diffusen Fibrose (BEVANS).

Als pathologisch-anatomisches Substrat für die klinischen Bilder der Sklerodermie mit Funktionsänderung der Hypophyse finden TASSINARI eine Vermehrung der eosinophilen, PARHON und MARINESCO der basophilen Zellelemente. MARINESCO, VASILESCO und BRUCH beschreiben Kernpyknosen und Kalkablagerungen. Mein Fall A hat ein chromophobes Adenom.

Die Gegenargumente

Die klinischen Gegenargumente

Als Gegenargumente kann ich meine angeführte Fälle erwähnen. Die Krankheitsbilder von C und D weisen keine innersekreto-

rischen Störungen auf. So habe ich auch alle in der Tabelle erwähnten Fälle noch einmal gründlich auf diese Frage hin durchgesehen und festgestellt, dass in 60 % keine Fehlfunktionen von dieser Seite klinisch nachweisbar waren.

Auch aus den vielfach sich widersprechenden Befunden von Grundumsatzerhöhungen (Fall B) bzw. - Senkungen (Fall A) bei verschiedenen oder ein und demselben Patienten (FERRARI) kann man die These der ursächlich innersekretorischen Fehlsteuerung nicht aufrecht erhalten. (PFISTER, KORTING, SCHEER, KAETHER, NAESSENS u. a. m.)

Gegen die Parathyreoideatheorie spricht, dass noch nie eine Kombination von Ostitis fibrosa Recklinghausen und Sklerodermie gesehen worden ist.

Das sicherste Gegenargument liegt in der Therapieresistenz. Es gäbe wohl kein Sklerodermieproblem mehr, wenn man ein effektives, therapeutisch wirksames Hormon gefunden hätte. Indessen herrscht auch auf diesem Gebiet keine Sicherheit. Soviele Prostimmen es gibt, so viele Berichte von Misserfolgen sind immer noch aufgetaucht. So äussern sich negativ oder doch sehr zurückhaltend über die AT10-Behandlung DURYEE, WISE, VERO, SCHMIDT-LA BAUME und KORTING.

HALLE teilt ergebnislose Thymusbehandlungen mit, NAESSENS die Erfolglosigkeit der Schilddrüsen- und Hypophysentherapie.

Die experimentellen Gegenargumente

NAESSENS kann beweisen, dass 60% der Fälle einen normalen Blutcalciumspiegel haben und dass auch die Kalkausscheidung mit dem Urin normal ist. Zudem besteht in den meisten Sklerodermiefällen keine Osteoporose. Diese Beobachtungen stimmen mit meinen Fällen überein.

NAESSENS untersuchte den Ca-Gehalt normaler Haut im Vergleich mit Befunden bei der Sklerodermie. Seine Methode ist wesentlich genauer als jene von ZIELKE. NAESSENS kommt zu dem Ergebnis, dass der Ca-Gehalt der Haut bei der Sklerodermie der Norm entspricht.

Wenn die Sklerodermie Ausdruck einer glandulären Schädigung ist, fordert FERRARI eine einheitlich-pathologische Reaktion des Organismus auf Adrenalininjektion in Bezug auf Blutzucker und Blutdruck. Seine Versuche aber beweisen, dass es sowohl zu einer Hyper- wie auch Hypo-Glykaemie und andererseits sowohl zu einer Steigerung als auch zu einer Senkung des Blutdruckes kommen kann.

Die Gegenargumente der Morphologie

Die Sektion von Fall D ergab keine primäre Änderung der innersekretorischen Drüsen. Ebenso unauffällig sind der Autopsiebefund RICHTERS und vieler anderer.

2. Die vasale Theorie.

Die These

"Die vasculären Alternationen sind von primär pathogenetischer Bedeutung!" (DINKLER)

Das Wesen des primären Geschehens liege in einer Strombahn-erweiterung und einer Strömungsverlangsamung im Bereich der Endstrombahn. Der entscheidende Krankheitsvorgang sei dann die Einpressung von Blutplasma in das Bindegewebe in Folge einer Schädigung des als Blutgewebsschranke dienenden Endothels (GOTTRON, LONGHI, RICHTER, KIBLER, JACCHIA).

Argumente für diese Theorie

Die klinischen Argumente:

Im Anfangsstadium der Sklerodermie sieht man eine Gefässerweiterung. (GOTTRON). Der Lilac-Ring stellt eine periphere, superfizielle Gefässerweiterung zur Kompensation tieferer Gefäßobliterationen dar (PAUTRIER). LONGHI führt dieses komplexe Gefäßphänomen auf eine starke Fülle der Kapillaren, Ektasienbildung und einer Verlangsamung der Blutströmung zurück. GANS spricht dazu noch von einer Venenerweiterung.

Auch EMMERICH bringt mit seinem Fall eine Stützung dieser These durch die so deutlich vorhandenen Teleangiektasien. Er glaubt an eine Permeabilitätsstörung der Gefäße mit anschließender Proliferationssklerose.

Die Oedembildung, die die Sklerodermie in ihrem Anfangsstadium aufweist, wäre somit erklärt als eine erhöhte Durch-

lässigkeit der Gefäßwand für Blutflüssigkeit, so dass diese ins Gewebe austritt. Dadurch steigt die Viskosität des Blutes und wird die Strömung verlangsamt. Das Auftreten von Sklerodermie mit Blasen, die als excessive Steigerung des subepidermalen Oedems aufzufassen sind, veranlasst REICH, die primäre Schädigung der Sklerodermie in der Gefäßwand zu suchen.

LEYS erwähnt einen Fall, bei dem die Sklerodermie bei einem Arbeiter auftrat, der mit einem pneumatischen Hammer umgehen musste. Es ist aber eine schon lange bekannte Tatsache, dass Arbeiter mit pneumatischen Instrumenten auf die Dauer an Zirkulationsstörungen in den Händen erkranken. Die Kombination mit anderen Angiopathien wird bei der Sklerodermie von EICHHORN (nach einer Thrombose), NÖDL und HALTER (über Varizen) berichtet.

Die befallenen Hautpartien zeigen meistens eine niedrigere Temperatur. So berichtet RATNER von einer halbseitigen Sklerodermie, wobei die Temperatur zur gesunden Seite um $6/10^{\circ}\text{C}$ differierte.

Die bei der Sklerodermie mehr oder minder ausgedehnte Atrophie parenchymatöser Hautanteile, die bei längerem Anhalten der Kreislaufstörung auftretende Atrophie der Cutis und die Muskelatrophien, die nach der Beobachtung der Tübinger Universitäts-Hautklinik in $3/4$ der Fällen offensichtlich ist, sind mit den Gefäßalterationen gut zu erklären. So erwähnen auch viele Verfasser den Beginn der Sklerodermie mit trophischen Störungen, die dann zu der Ausprägung der sklerodermischen Hautveränderungen führen. (KOUTZEMILOVA, HALTER, JACCHIA u. a.)

Die experimentellen Argumente:

Die funktionellen Untersuchungen des Gefäßsystems, die JABLONSKA systematisch durchführte, zeigen Abweichungen folgender Art: Starre der Reflexfunktionen des peripheren Gefäßsystems, so dass es auf Reize nicht mehr anspricht.

Bei den Studien von LONGHI, die sich mit der Zirkulation der Hautgefäße bei der Sklerodermie befassen, konnte der Autor feststellen, dass es sich bei der Sklerodermie um einen Zustand von Angiospasmus handle.

GOLLMANN und VOGLER fanden bei ihren angiographischen Untersuchungen bei dieser Hautkrankheit Veränderungen wie bei einer Endangitis obliterans und stark herabgesetzte Werte bei der Oszillometrie.

Die Argumente aus der Morphologie:

Schon seit 1891 wird immer wieder von den Gefäßveränderungen berichtet, die bei den Autopsien oder Biopsien gefunden werden (DINKLER, KRAUS, M. MASUGI, YÄ-SHU, GOETZ, TALBOTT und Mitarbeiter, SKOUBY).

CORONINI und Mitarbeiter sehen im Anfangsstadium regressive Schäden der elastischen Textur der Gefäße, die versintert und zerbröckelt sind, um nebenbei schon eine produktive Intimaproliferation anzubahnen. Diese führt über entzündliche Veränderungen zu fortschreitender Gefäßverödung. Ausserdem fallen dem Verfasser an der Cutis - Subcutis - Grenze ekstatische Venen auf, die im übrigen aber unverändert sind.

JACCHIA berichtet in seinem Befund von verdickten Gefässen mit obliteriertem Lumen und von Infiltraten um die tiefgele-

genen Gefäße, WÜNSCHER und ZIMMERMANN von fibrinoider Verquellung der kleinen und mittleren Lungenarterien. Ein gleiches Bild sieht ZETTERSTRÖM bei den Hautgefäßen. MARINESCOS, VASILESCOS, BRUCHS, EGBERS und MASUGIS Untersuchungsergebnisse zeigen ebenfalls eine fibrinoide Degeneration, wobei es zunächst zu einer Quellung zwischen Endothel und Elastica kommt mit einer frühzeitigen zelligen Wucherung in der Intima. Das Endstadium ist dann die produktive bzw. obliterierende Endarteriitis (KRAUS). SCHÜRMANN ordnet die Befunde an den Gefäßen zwischen die Endangitis obliterans (WINIWATER-BÜRGER) und die maligne Nephrosklerose ein. Tatsächlich finden sich auch an den Nierengefäßen Veränderungen wie bei der malignen Hypertonie. (ABRAMSON). LONGHI sagt ganz allgemein: "Bei der Sklerodermie handelt es sich um einen Zustand von Angiopsathyrosis."

Die Gegenargumente der vasalen Theorie

Die klinischen Gegenargumente:

Die peripheren Angiospasmen, die oftmals beschrieben werden, werden von vielen Autoren jedoch als Prodromalerscheinungen nicht beobachtet. (Fall B). Andererseits treten sie häufig erst nach längerem Bestehen der sklerodermieartigen Hautveränderungen auf (GAGEL) und können somit keine primär pathogenetische Bedeutung haben.

Kombinationen von echtem Morbus Raynaud und Sklerodermie werden sehr oft erwähnt (PUDDU, O'LEARY, PARKES-WEBER und LEYS). Ohne die Identität beider Krankheitsbilder behaupten zu wollen, möchte ich mit JABLONSKA und BUBNOW einen verwandten pathogenetischen Mechanismus annehmen. Dafür sprechen die kaum zu differenzierenden Übergangsformen zwischen Raynaud und Sklerodermie. Für den Morbus Raynaud nimmt man jedoch

heute allgemein keine primäre Angioorganopathie an, sondern rechnet ihn zu den Angioneurosen (HOFF, RATSCHOW). Man betrachtet die Gefäßveränderungen als Ausdruck eines primären Schadens im vegetativen Nervensystem. Wenn man einen verwandten pathogenetischen Mechanismus annimmt, wäre die bei der Sklerodermie vorliegende Kreislaufstörung dann in der Funktionsänderung des vegetativen Nervensystems begründet. Diese führte zu einer Engerstellung der terminalen Strombahn. (KORTING)

Die morphologischen Gegenargumente :

Das eindeutigste Gegenargument sind die nicht selten fehlenden morphologisch-erfassbaren Gefäßveränderungen. Ebenso gehen die Schwere der Gefäßveränderungen und die Schwere der Hautveränderungen einander durchaus nicht immer parallel.

JOHN und ORMEA beschreiben primäre Umwandlungen des autonomen Nervensystems, denen erst die vaskulären Alternationen folgen. Die Ursache für das morphologisch geschilderte Bild einer Gefässentzündung muss nicht in den Gefäßen selbst liegen.

3. Die Theorie der nervösen Pathogenese

These

Die Sklerodermie ist Folge einer primären Erkrankung des vegetativen Nervensystems. (SCHIRREN, GOERING, KORTING, EDEL, JOHN, GOTTRON, CURSCHMANN).

Die Argumente für diese Theorie

Die klinischen Argumente:

Das nicht seltene Vorkommen sklerodermatischer Veränderungen, die sich auf das Versorgungsgebiet eines bestimmten peripheren Nerven beschränken, liess zuerst den Gedanken an Störungen im Nervensystem aufkommen. LEWIN und HELLER stellten bereits in ihrer Monographie aus dem Jahre 1905 21 solcher Fälle aus der Literatur zusammen. Von anderen Autoren, die Fälle mit derartiger Begrenzung beschrieben haben, sind zu nennen: HALTER, ANDERSON, SPILLMANN, THIBIERGE, WATRIN.

Auch eine Sklerodermie mit Begrenzung der Veränderungen auf das Gebiet einzelner Rückenmarkssegmente sowie radi-kulärer Abschnitte wurde nicht selten beobachtet. Auf letztere wies besonders BRISSAUD hin. Ich möchte nur einige Fälle erwähnen, wie der von FRENKEL, wo die Hautsegmente $L_1 - S_2$ des linken Beines befallen waren. KORTING erwähnt eine Sklerodermieform vom Querschnittstyp. Die Fälle RATNERS (s. Tabelle 2) und FOERSTERS (Tabelle 1), der eigene Fall B und der Fall von KORTING und Mitarb. zeigen ebenfalls eine segmentale Anordnung. RUBIN unterstreicht nochmals diesen Befund und spricht von der cir. Skl. en bandes, die oft der Verlängerungslinie der Spinalwurzeln folgt.

Auch das häufige Vorkommen der Sklerodermie in symmetrischer Anordnung weist auf das Nervensystem als Sitz der Krankheit hin, und ebenso die Halbseitigkeit der Erscheinungen, wie sie ZETTERSTRÖM, BARCAGLIA, HUNT und SCHEER beschreiben. CHRISTIANSON und Mitarb. berichten von 108 Fällen mit cir. Skl. en bandes, die fast nur eine unilaterale Ausdehnung zeigten.

Fälle, in denen die Anordnung der sklerodermatischen Veränderungen keine Beziehung zu bestimmten Abschnitten des Nervensystems erkennen lässt, sprechen nicht gegen eine nervöse Pathogenese. Denn der Krankheitsprozess kann natürlich ebensogut in der Peripherie der Nerven angreifen, wodurch eine solche scheinbar regellose Anordnung entsteht.

Diese Hinweise auf das Nervensystem könnten den Verdacht aufkommen lassen, dass es sich um eine Schädigung der motorischen oder sensiblen Bahnen handelt. Doch fehlen konstante Symptome seitens des Zentralnervensystems, so dass wir auf das Vegetativum hingewiesen werden, dessen Fasern sich ja den motorischen und sensiblen Bahnen anschliessen.

Die vegetativen Begleitsymptome bei der Sklerodermie lassen diese Aussage weiter begründen. Sie ist ja nicht selten mit trophischen Veränderungen, wie Haarausfall, Nagelveränderungen, Knochenverdünnungen, Atrophien des subcutanen Fettgewebes und der Muskulatur verbunden. Auch die abnorme Pigmentierung unterstützt dies. Auch die Kreislaufsymptome, wie Gefässspasmen, die die Krankheit oft begleiten, und Tachycardie lassen sich mit ZETTERSTRÖM als Irritation des autonomen Nervensystems deuten. So gut wie immer las-

sen sich auch vegetative Störungen beobachten, die sich in vermehrter Schweissbildung (GERTLER) und Cyanose äussern und sich nicht nur auf die erkrankten Körperabschnitte beschränken, sondern auch vom Krankheitsprozess verschonte Extremitäten ergreifen. (GAGEL)

Ein schönes Beispiel ist der Fall SCHIRRENS: 3 Monate nach einer Granatsplitterverletzung, wobei der Granatsplitter unmittelbar rechts neben der Wirbelsäule in Höhe von Th^{XI} stecken bleibt, entwickelt sich eine rechtsseitige cir. Skl. des Rückens. SCHIRREN fasst den Geschoss-Splitter als Irritationszentrum der vegetativen Ganglien auf, welches zunächst zu einer Änderung des zentralen Funktionszustandes führt und dann als Lokalisationsprinzip für das segmentale, homolaterale Auftreten der Skl. verantwortlich ist.

Bei sklerodermalen Veränderungen am Thorax zeigt sich oft ein eigenartiges Phänomen: die Mammillen werden nicht in den Krankheitsprozess miteinbezogen. Das begründet FOERSTER mit der besseren vegetativen Innervation dieses Gebietes: metamerale Innervation und mit der Arteria thoracica interna (parasympathisch aus dem Nervus vagus und sympathisch aus dem Ganglion cervicale caudale).

Für die Rolle einer vegetativen Störung spricht auch die häufige Kombination der Skl. mit Trophoneurosen der Gefässe, wie sie der Morbus Raynaud darstellt. Daraus folgern viele einen pathogenetisch verwandten Mechanismus für beide Krankheiten (SUNDER und PLASSMANN, JABLONSKA und SZCZEPANSKI, STAVA, BUBNOW, KLÜKEN, GAGEL, CASSIRER, FALTA, JABLONSKA und LUKASIAK).

Einen weiteren Hinweis auf das autonome Nervensystem liefern Fälle von Skl. bei organischen Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. Mein Fall C zeigt eine zentral bedingte Diurese. HOFF beobachtete die Entstehung einer Skl. mit Diabetes insipidus durch eine supraselläre Cyste. Nach der Entfernung der Cyste klingen beide Erscheinungen ab. Bedeutsam für die Stützung der These sind auch die Kombinationen mit Akromegalie (NAESSENS, KOUTZEMILOVA) und Syringomyelie (BUREAU, SCHLESINGER, MORSELLI). Des weiteren wird der Blick des Beobachters auf eine zentral-vegetative Krankheitsverursachung hingelenkt, wenn ein eindeutiger Anhalt für eine psychische Alteration erkennbar ist (JAEGER, MC MAHON und Mitarb., MUFSON).

Die günstige Beeinflussung durch die Grenzstrangbestrahlung und die Sympathektomie geschieht über die vegetativen Zentren (KORTING, HALTER, GAGEL, LERICHE, et GATE Erfahrung von mehr als 80 Fällen; GRANONE, KURE, KROLL, SUNDER und PLASSMANN; JAEGER).

Auf Grund des Therapieerfolges mit Bellergal schliesst ONISHI, dass die Pathogenese der Skl. höchstwahrscheinlich in engem Zusammenhang mit Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems steht.

Die experimentellen Argumente:

TAYLOR untersuchte das EEG von 56 Patienten mit Skl. Nur 16 % zeigten ein ziemlich der Norm entsprechendes Kurvenbild. 32 % waren vom langsamen Typ. 21 % zeigten Krampfentladungen. Frequenzen zwischen 8,5 und 11,5 Hz fanden sich bis zu 75 % und mehr und nicht nur in der Occipitalregion, sondern auch parietal und frontal. Auch DURYEE sieht bei 80 % der Sklerodermiekranken ein verändertes EEG. Die Ergebnisse von LEINWAND und DURYEE,

die bei 3 Fällen von unilateraler Skl. contralaterale EEG Herde nachweisen konnten, werden von TAYLOR bei seinem grossen Material als Allgemeinaussage nicht bestätigt.

HOFFMANN fand eine auffällige Gleichmässigkeit der Reaktion auf Pilocarpin, Atropin und Adrenalin, die eine Schädigung im vegetativen Nervensystem annehmen lässt. FERRARI sieht auf Pilocarpin eine sympathicotonisierende Wirkung.

Auf Grund der Chronaxieprüfung bei 130 Fällen mit Skl., kommt JABLONSKA zu der Aussage, dass die Chronaxie bei dieser Krankheit charakteristisch verlängert ist, während die Rheobase nicht verändert wird. Die Verfasserin konnte mit Hilfe von Pendiomid und Hexamethonium die Chronaxie verlängern, während die Rheobase dadurch unverändert blieb. Sie bewies damit, dass die Chronaxie in Abhängigkeit vom autonomen Nervensystem steht, während die Rheobase von dem cerebrospinalen Nervensystem kontrolliert wird. Hinsichtlich der nosologischen Stellung der Skl. wird von den genannten Ergebnissen her die Möglichkeit einer vorliegenden Kollagenkrankheit verneint. Der primäre Krankheitsvorgang wird in Veränderungen des autonomen Nervensystems mit lediglich sekundär trophischen Veränderungen der Haut erblickt. Diesen Befund bestätigen GERTLER und BUBNOW.

Von grosser Bedeutung sind auch die Transplantationsversuche von HAXTHAUSEN: bei der cir. Skl. wird normale Haut nach Transplantation in eine kranke Umgebung gleichmässig zu spezifisch pathologischem Gewebe transformiert. Pathologische Transplantate aber entwickeln sich in normaler Umgebung zu normaler Haut. Dies ist nur möglich, wenn man das Nervengewebe und nicht das Mesenchym als pathogenetisch primär geschädigtes System annimmt.

Die morphologischen Argumente:

Bei den neurohistologischen Untersuchungen der Sympathicusganglien und der Peripherie des Nervensystems sieht ORMEA bei Bielschowsky-Gros Färbung folgendes unspezifisches Bild: die primäre neurale Läsion ist durch eine abnorme Proliferation der Ganglienzellfortsätze charakterisiert. Diese sind zunächst nur hyperplastisch und hypertrophisch. Später sprossen immer neue Äste hervor, die ein unentwirrbares Flechtwerk feinerer und gröberer Fasern um die Ganglienzellen bilden. Das ganze Hüllplasmodium ist in den Krankheitsprozess mit einbezogen. Die Nebenzellen sind vermehrt und dringen in das Neuroplasma der Ganglienzellen ein. Demnach liegt ein diffuser Reizzustand vor, für den auch die Anwesenheit einer abnorm grossen Anzahl von Endplättchen spricht. Durch die Veränderung kommt es zur Disharmonie zwischen Ganglienfortsätzen und ihren Ganglienzellen. Dieses Missverhältnis zieht eine schwere Schädigung des Zellkörpers nach sich. Auffallend ist, dass bei bereits manifesten, schweren sympathischen Ganglienzellveränderungen die Spinalganglienzellen noch als normal zu bezeichnen sind. Der Verfasser stellt eine auffallende Übereinstimmung zwischen den Läsionen in den sympathischen Ganglien und denen an der neuralen Peripherie fest. An den vegetativen Nervelementen der Haut war ein Überwiegen eines Reizzustandes aufzudecken: verwaschene Plasmastränge oder Stränge mit zahlreichen kleinsten Vakuolen, die jede Beziehung zu den Neurofibrillen vermissen lassen, eine vermehrte Argyrophilie und teilweise körniger Zerfall. Die vegetativen Nervenalterationen müssen zeitlich den Bindegewebs- und Gefässläsionen vorangehen. In anscheinend noch normalen Hautzonen, wo morphologisch noch keine Veränderung des Bindegewebes, der Gefässe und der Hautanhangsgebilde festzustellen sind, zeigen die nervösen Netze und

Fasern der Gefäße, der Drüsen, der Haare und der Epidermis schon mehr oder weniger deutliche Degenerationserscheinungen.

Es besteht ferner eine Übereinstimmung zwischen der Unversehrtheit der Spinalganglienzellen, der sensiblen Fasern und der sensiblen Endkörper. Zu ähnlichem Ergebnis kamen JOHN, RICHTER, SUNDER-PLASSMANN und THIES.

KURE, YAMAGATA und KANEKO und HIYOSHI fanden in mehreren Fällen Veränderungen an den parasymphischen Zellgruppen im Rückenmark. MARINESCO und Mitarb. sehen eine weitgehende Lipoidose der vegetativen Kerne des Zwischenhirns.

Argumente gegen diese Theorie

Die morphologischen Gegenargumente beruhen auf zwei Tatsachen: trotz eingehender Untersuchungen sind nicht immer morphologisch fassbare Veränderungen des vegetativen Nervensystems zu erheben (GAGEL, THIES).

Die Schwere der mesenchymalen Veränderungen entspricht nicht immer den relativ geringen Veränderungen des Nervensystems.

V. AETIOLOGIE

Wenden wir uns nun dem Problem der Ätiologie der Sklerodermie zu, soweit sie nicht schon in den Überlegungen zur Pathogenese diskutiert worden ist. Über jede andere Krankheit müssen wir hier die Rolle der endogenen und der exogenen Faktoren diskutieren. Unter den exogenen sind an erster Stelle die Infektionstheorien von Bedeutung, weiterhin aber, entsprechend den moderneren Vorstellungen über das Krankheitsgeschehen, die Probleme der Allergie.

1. Erbliche Fakten

Die angeführten Fälle geben keine Hinweise auf eine erbliche Genese.

2. Allergietheorie

These

Die Sklerodermie beruht auf einer AG/AK-Reaktion, wobei die Ätiologie noch unklar ist. (EMMRICH, SKOUBY).

Die Argumente der Theorie

Die klinischen Argumente:

Die Sklerodermie befällt das Mesenchym und kann überall entstehen, wo normalerweise Bindegewebe existiert. Die patho-histologischen Untersuchungen von PIPER und HELWIG ergaben einen Hautbefall von 100 %, einen Befall der Lunge von 90 %, der Niere von 74 %. Da Haut viel mesenchymales

Gewebe, Lunge und Niere viel RES enthält, ist es vielleicht möglich, den häufigen Befall gerade dieser Organe in Zusammenhang zu bringen mit den Entstehungszentren der Antikörper, die für die unspezifische Abwehr in jeder Mesenchyzzelle, für die spezifische Abwehr im RES liegen. Der Ausdruck einer AG/AK-Reaktion sei eine primäre Gefäß-Sperre am Ort der Antigeneinwirkung und eine sekundäre, strotzende Kapillarahyperaemie mit ausgedehnten Zell- und Plasmadiapedesen (STURM).

Analog hierzu geschieht der klinische Ablauf der Sklerodermie mit einem Gefäßspasmus und anschliessendem Exanthem (Lilac-Ring) durch Gefässerweiterung bei der c. Skl. und dem typischen Stadium oedemativum. Das Oedem gehöre hiermit nach HAMPERL zum toxischen oder entzündlichen Oedem, wobei die durch die AG/AK-Reaktion geschädigte Gefäßwand oder der durch AG/AK-Reaktion erhöhte Druck des Gewebes für die gesteigerte Durchlässigkeit der Gefäße für Eiweisskörper eine bedeutende Rolle spielen.

Die auslösende Ursache der allergischen Reaktion liege in einem Antigen, das bei der Sklerodermie zur Gruppe der autologen Antigene gehöre. Dies bedeutet, dass Körpereiwiss so verändert wird, dass es zum Antigen wird.

Nun zeigen die klinischen Befunde immer wieder bei der Elektrophorese von der Norm abweichende Ergebnisse. LEINWAND kommt an Hand von 20 Fällen zu folgender Aussage: die Albumine sind vermindert, die γ -Globuline aber merklich erhöht. EMMRICH untersucht 10 Fälle und kommt zum gleichen Ergebnis. ZÜLCH beweist ebenfalls durch die Darlegung seines Falles eine Dysproteinaemie und versucht mit Hilfe seiner morphologischen Bilder eine Pathogenese,

die ich später noch ausführe. Auch RATSCHOW misst der Fehlleistung im Eiweissstoffwechsel diese Bedeutung bei.

Diese Veränderung des Bluteiweissbildes ist jedoch nicht nur günstig für die stattfindende AG/AK-Reaktion, die zur Oedembildung führt, sondern bewirkt ihrerseits eine Oedemförderung durch eine Änderung des kolloidosmotischen Druckes des Plasmas. Eine Erniedrigung des Albumingehaltes vermindert das Wasserbindungsvermögen des Plasmas und führt zu Oedemen.

Die eosinophile Tendenz des zellulären Blutbildes (beobachtet u. a. von DONZELOT und CURSCHMANN) und die Erhöhung der BKS bei der Sklerodermie in 54 % der Fälle (LEINWAND, KORTING und Mitarb.), bei der diffusen Sklerodermie allein in 75 % der Fälle, finden unter dieser Theorie ihre Einordnung. STURM charakterisiert die allgemein pathologischen Ereignisse der AG/AK-Reaktion durch drei immunbiologische Stadien (Latenzzeit, Generalisationsstadium, Stadium der Organmanifestation), wobei Fieber und Stoffwechselsteigerung mit als erste klinische Abwehrzeichen auftreten. Auf diese Weise lassen sich jene Sklerodermiefälle erklären, die sich nicht selten nach fieberhaften Stadien entwickeln. (KOUTZEMILOVA, ZETTERSTRÖM)

In dieses Bild passen auch die Entwicklungen pararheumatischer Krankheiten (Terminus von HEILMEYER und ROST) mit anschliessender Sklerodermie. Dabei spielt es nun keine Rolle, ob wir uns der Meinung KLINGES anschliessen, der diese pararheumatischen Krankheiten als allergische Reaktion ansieht (ebenfalls STURM) oder mit HAMPERL meinen, dass die Autoantikörper sich erst im Verlaufe der Erkrankung bilden.

Es resultiert auf jeden Fall eine sensibilisierte Lage des Organismus, der viel eher zu neuen allergischen Reaktionen neigt und damit eine Disposition für die AG/AK-Reaktion der Sklerodermie schafft. So sprechen die Kombiantionen von Dermatomyositis und Sjögren-Syndrom mit Sklerodermie für eine Unterstützung der allergischen Pathogenese der mesenchymalen Systemerkrankung. PIAZZESI berichtet von Sklerodermie mit Sjögren-Syndrom, ELLERMANN, POCH, RADERMECKER, BROCK, KEN KURE und Mitarb. über das Vorkommen histologisch gesicherter Dermatomyositis mit einer Sklerodermie.

PFISTER erwähnt das gleichzeitige Vorkommen von Tuberkulose und Sklerodermie (ebenfalls COSTA), wie auch von Lues und Sklerodermie. Die letztere Kombination sehen auch COSTA und Mitarb. und NISIMOTO, bei dem die Lues (Wassermann positiv bei Mutter und Kind) keine andere Manifestation als in den Hautveränderungen zeigte.

In Folge von echten Serumkrankheiten - nach Tetanusimpfung, nach einer Eintropfung einer Ephedrin-Sulfonamid-Mischung, nach Kampferinjektion - beobachten AYRES, DAHLENBURG und SKOUBY die Sklerodermie.

Durch Kälte- und Hitzeeinwirkung wird körpereigenes Eiweiss denaturiert und so zum Antigen, das eine allergische Reaktion hervorrufen kann. KÖRBER beschreibt die Sklerodermie auf Verbrennungsnarben, RÖSGEN, BUREAU und Mitarb. nach Erfrierung.

Bei den vielen Therapieversuchen sieht man schon länger eine günstige Beeinflussung durch die Röntgenbestrahlung in Form von Heilung oder Stillstand (JOHN, KORTING).

HANSEN beweist nun, dass die Antikörperbildung durch Röntgenbestrahlung verhindert wird. Die AG/AK-Reaktion der Sklerodermie wird dadurch unterbunden. Damit wäre der Wirkungsmechanismus der Therapie erklärt und gleichzeitig ein Argument für die AG/AK-Theorie der Sklerodermie erbracht.

Ich erwähnte in meiner Tabelle 2 mehrere Fälle aus dem Schrifttum, bei denen die Sklerodermie zusammen mit epileptischen Anfällen auftrat (ebenfalls mein Fall D). HANSEN misst den Folgen der AG/AK-Reaktion eine ursächliche Bedeutung für die symptomatische Epilepsie bei, d. h. den Folgen durch Allergeneinbruch ausgelösten vasospastischen Durchblutungsstörungen. Die Fokusveränderungen sind wohl endogen allergischer Natur, wahrscheinlich Spaltprodukte des durch den Herd angegriffenen körpereigenen Eiweisses. Die Sklerodermie könnte dann eine allergische Reaktion der Haut und des Gehirns (symptomatische Epilepsie) bewirken.

Die experimentellen Argumente:

BARDAWIL, TOY, GALINS und BAYLES beobachten eine besondere Art von γ -Globulinen bei Sklerodermiepatienten. Mit Hilfe der Fluoreszenz-AK-Technik können sie zeigen, dass dieser Faktor eine reaktive Affinität zu intranuklearem Material besitzt, wahrscheinlich zu DNS innerhalb der Zellen im Bindegewebe. Nach der Korrelation ihrer Ergebnisse zeigen sie, dass die Sklerodermie eine Manifestation eines allgemeinen Krankheitsprozesses ist, der durch die Sensibilisierung gegen ein Nucleoprotein hervorgerufen wird.

SCHÄFER gelang durch immunfluoreszensoptische Untersuchungen an der Niere bei unserem Fall D fokale Depots von

Gamma-Globulin in den kapillären Läsionen zur Darstellung zu bringen. Das demonstrierbare Gamma-Globulin wird als Immunglobulin klassifiziert, da in den Arealen des Gamma-Globulin-Niederschlages Komplement mit seinen verschiedenen Fraktionen nachweisbar wird.

Die morphologischen Argumente:

Die Reaktion mit den zellständigen Antikörpern reizt die Zelle zu einer pathologisch gesteigerten Funktion und führt schliesslich zu einer eigentümlichen Wucherung von Mesenchymzellen. (HAMPERL). GOTTRON schreibt, dass die morphologisch durch fibrinoide Nekrose und nekrotisierende Arteriiden gekennzeichnete Gruppe von Krankheiten identisch (KLEMPERER) ist mit den von KLINGE sogenannten allergischen Krankheiten.

Analog dazu ergaben die morphologischen Untersuchungen der Sklerodermie das folgende Bild:

Zunächst kommt es zu einer charakteristischen Anreicherung der Grundsubstanz (CORONINI, KOVAC, LASSMANN und NIEBAUER, KORTING), die vor allem mittels der Alzianblaumethode gut dargestellt wird, und zu einer geringen Vermehrung der Bindegewebszellen. Die Bindegewebsbündel sind verbreitert, wie gequollen, um sich später in narbenartiges Gewebe umzuwandeln.

Die Grundsubstanz stammt teilweise aus dem Blutplasma und wird von den Bindegewebszellen gebildet. (BUCHER)

Ihre Vermehrung bedeutet eine Funktionssteigerung der Bindegewebszellen, deren Zahl ja auch ansteigt. Die Sklerosierung mit Zellinfiltration und Faserbildung in Form einer fibrinoiden Nekrose ist die Sekundärreaktion des Bindegewebes, des-

sen Stoffaustausch durch die Vermehrung der Grundsubstanz gestört ist.

Das Bild der Gefäße beschrieb ich schon bei der Gefäßtheorie: es kann vor allem an den kleineren Gefäßen zur nekrotisierenden Arteriitis kommen, wobei die vasa nervorum manchmal miteinbegriffen sind. Die Klinische Erscheinung ist dann nach BODECHTEL ein polneuritis-ähnliches Bild. Die Niere kann das Bild einer Nephrosklerose zeigen, das nach SCHÄFER Ausdruck einer AG/AK-Reaktion ist.

ZÜLCH und RICHTER berichten eingehend über die Befunde an den peripheren Nerven, deren Perineurium in einen breiten, kollagenen Mantel umgewandelt war, besonders dort, wo das Nervenbündel einem lockeren Bindegewebe mit viel Gefäßen anlag.

Bei dieser Theorie bleibt die Ursache für die Veränderung der immunologischen Reaktionslage offen.

3. Infektionstheorie

a) Bakterielle Theorie

Die These

Die Sklerodermie entsteht durch die Infektion mit einem Bakterium.

Ein experimentelles Argument:

WUERTHELLE-CASPE und Mitarb. wiesen einen säurefesten Sklerobazillus im Nasensekret von Sklerodermiekranken nach. Diesen Befund bestätigen DELMOTTE und Mitarb.

b) Slow-virus-Theorie

Die These

Während man früher der Ansicht war, dass Virusinfektionen des Organismus stets nach dem Typus der akuten Infektionskrankheit verlaufen, ist man in den letzten Jahren zunehmend zu der Überzeugung gekommen, dass es langsame Viruserkrankungen gibt, die zum Teil mit sehr geringen entzündlichen Erscheinungen oder ohne solche einhergehen.

Der tierexperimentelle Beweis für solche Krankheiten ist z. B. erbracht worden für das Rous-Sarkom der Hühner, für das Myxom des Kaninchens, für die Leukose der Hühner. Bei Menschen waren bis vor kurzem nur die Warzenerkrankung der Haut bekannt. SCHALTENBRAND hat vor Jahren bereits den Verdacht geäußert, die Multiple Sklerose könnte eine solche "slow-virus-Erkrankung" sein.

Durch die überwältigenden Erfolge der Allergietheorie ist diese Betrachtungsweise jahrzehntelang in den Hintergrund gedrängt worden. Heute schlägt das Pendel wieder zurück, ins-

besondere durch die Entdeckung neuer Krankheitsbilder, die man zunächst für erbliche Leiden gehalten hatte und bei denen sich jetzt durch Tierversuche die Übertragbarkeit mit einer allerdings ungeheuer langsamen Inkubation beweisen lässt.

Hierzu gehören die Kuru-Krankheit in Neuseeland und die Scrapie-Erkrankung (Traberkrankheit) der Schafe, die sich in ausgedehnten Gebieten der Welt findet.

Von den Neurologen wird heute der dringende Verdacht geäußert, dass eine Anzahl chronischer Krankheiten des Nervensystems ebenfalls in diese Gruppe gehören könnten, z. B. die van Bogaert'sche Leukoencephalitis und die Amyotrophe Lateralsklerose. Erwiesen ist jetzt, dass die multifokale Leukodystrophie eine Viruserkrankung ist, weil sich, obwohl eine Übertragbarkeit nicht nachgewiesen werden konnte, im Elektronenmikroskop die Kristall-Virusstrukturen in den Kernen der Oligodendroglia nachweisen lassen. Durch diese Befunde wird die gesamte Allergietheorie für viele Krankheiten wieder einmal fragwürdig und es erweist sich als notwendig, eine Anzahl chronisch-entzündlicher Erkrankungen, z. B. auf dem Gebiete der Kollagenosen, erneut experimenteller Betrachtung zu unterziehen. Das gilt auch für die Sklerodermie. Im Sinne solch einer Theorie sprechen einige klinische Befunde.

Argumente für diese Theorie

Die klinischen Argumente:

Die klinischen Argumente beruhen auf den teilweise so uncharakteristischen Prodromi: leichte Temperaturen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Beschwerden beim sogenannten Übergangswetter.

Im Erscheinungsbild der Sklerodermiekranken werden immer wieder nadelkopf- bis linsengrosse Knotenbildungen an verschiedenen Körpergegenden erwähnt. (TOLMACH u. ORVIS, LANG). Nun hat man aber auch beobachtet, dass das Gewebe auf einen Virusinfekt mit Tumoren reagieren kann. Vielleicht kann man auch bei der Sklerodermie diese knotige Gewebsproliferation hiermit erklären.

Die morphologischen Argumente:

BAHRS Untersuchung an Dünnschnitten osmium-fixierter Excisionsstücke von zwei Fällen von diffuser Sklerodermie ergab zwei Typen besonderer elektronendichter Partikel.

Bei der Sklerodermie zeigt in Bindegewebsbezirken fast jede Kollagenfibrille an ihrer Peripherie Partikel der durchschnittlichen Länge von 2800 A. Im stratum germinativum wird die zweite, grössere Art von Partikeln (Länge 3500 A, Breite 1450 A) in der Nähe der Grenzzone zwischen Corium und Epithel angetroffen. Diese Partikel liegen einzeln oder in Nestern, meist in unmittelbarer Nähe des Zellkernes.

Schon 1951 wurden in Zusammenarbeit mit SCHÜRMANN in den ultraschallzerzupften Präparaten von Sklerodermie solche Partikel beobachtet, die offensichtlich an die Kollagenfibrillen adsorbiert waren. Hier muss neben der Möglichkeit mineralischer Konkretion auch an Erregerformen gedacht werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird über 4 Patienten berichtet, deren sklerodermatische Hauterscheinungen mit neurologischen Symptomen kombiniert waren: 2 Patientinnen mit polyneuritis ähnlichen Bildern, ein Patient mit einer bitemporalen Hemianopsie und ein anderer mit epileptischen Anfällen. Über diesen zuletzt genannten Patienten liegen ein Sektionsbericht und eine fluoreszensoptische Untersuchung der Niere vor.

Pathogenetisch werden mit Hilfe der in der Literatur berichteten Fälle die innersekretorische, vasale und nervöse Pathogenese erörtert, sowie die erbliche, allergische und infektiöse Ätiologie. Eine Entscheidung zwischen den einzelnen Theorien ist bei dem vorliegenden Material nicht möglich.

Herrn Professor Schaltenbrand möchte ich meinen Dank aussprechen für das erhaltene Dissertationsthema.

Vor allem aber möchte ich meinen Dank sagen für die freundliche Bereitwilligkeit, mit der Professor Schaltenbrand seine Anregungen erteilte.

Ebenso möchte ich mich bei Professor Altmann für die Erlaubnis zur Veröffentlichung des Sektionsberichtes und für die freundliche Überlassung der Präparate bedanken.

Herrn Professor Röckl möchte ich meinen Dank aussprechen für die Überlassung der Biopsiefunde der Haut.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- ABRAMSON, D. J. Blood vessels and Lymphatics,
S. 665, New York u. London (1962)
- ANDERSON zit. nach CASSIRER (1)
- AYRES, S. Arch. of Dermatologie,
50, 440 (1944)
- BAHR, G. F. Ärztliche Forschung, 10/1
255 (1956)
- BARLOW, G. B. Arch. Dermat. Syph., 39, 1021,
Chicago (1939)
- BARCAGLIA La Pediatria, 41, 521, (1937)
- BARDAWIL, W. A.,
TOY, B. L., GALINS,
N. and T. B. BAYLES Amer. Journ. of Pathol.,
34, 607 (1958)
- BARKSDALE, E. E. Arch. Dermat. Syph., 52, 44
Chicago (1945)
- BERNHEIM, A.
u. J. GARLOCK Ann. Surg. 101, 1012 (1935)
- BERNSTEIN, E. (1) Dermat. Wochenschrift, 90,
235-237 (1930)
- (2) Zbl. f. Haut- u. Geschlechts-
 krankh. 25, 68 (1928)
- (3) Arch. Dermat. Syph. 198,
 384, (1954)
- BEVANS, M. Amer. J. Path. 21, 25 (1945)
- BLANCARD zit. KORTING
- BODECHTEL, G. Sklerodermie und nekrotisierende
Angiitis, in
Differentialdiagnose neurolo-
gischer Krankheitsbilder, S. 156,
Thieme Verlag Stuttgart (1963)
- BROCK, G. Arch. Dermat. a. Syph., 30,
227-240 (1934)
- BRUNS Arch. f. Psych. u. Nervenkrkh.,
Bd. 32 (1899)

- BUBNOW, B. Ann. Dermat. Syph., 83, 187,
Paris (1956)
- BUCHER, O. Histologie u. Makroskopische
Anatomie des Menschen, S. 146,
Bern u. Stuttgart (1962)
- BUREAU et
V. CHARBONNEL Bull. Soc. fr. dermat. syph.,
62, 228 (1955)
- BURGOON, C. F. Arch. of Dermat. a. Syph.,
70, 667, Chicago (1954)
- CASSIRER, R. (1) Die vasomotorisch-trophischen
Neurosen, 2. Aufl. (1912)
(2) Die vasomotorisch-trophischen
Neurosen;
Handbuch d. Neurogie (1914)
- CHRISTIANSON, H. B.,
C. S. DORSEY, P. A.
O' LEARY u. R. R.
KIERLAND Arch. of Dermat. a. Syph.,
74, 629-639, Chicago (1956)
- CORONINI, C.,
W. KOVAC, G. LASS-
MANN u.
G. NIEBAUER Acta neuroveget., 21, 231-270,
Wien (1960)
F. d. N. Psych. u. i. Gr.,
29, 594 (1961)
- COSTA, A. e
G. TOJA Archivio per le Scienze mediche,
66, 292-309, Torino (1938)
- CURSCHMANN, H. Medizinische Welt, 925 (1937)
- CURTIS, A. u.
T. G. JANSEN Arch. of Dermat. a. Syph., 78,
749, Chicago (1958)
- DAHLENBURG (1) Dermatologische Wochenschrift,
110, 440 (1940)
(2) Zbl. f. Haut- u. Ge-
schlechtskrankh., 84, 122 (1953)
- DE GENNES zit. KORTING
- DELMOTTE, N. u.
L. van der MEIREN Dermatologica 107, 177 (1953)
- DINKLER Arch. f. Psych. u. Nervenkrkh.,
Bd. 22 (1899)
- DONZELOT zit. KORTING
- DURYEE, A. u.
J. S. WRIGHT Amer. Heart J. 14, 603 (1937)

- DURYEE, W. Arch. of Dermat. a. Syph. 50, 258, Chicago (1944) und 55, 270 (1947)
- EDEL, K. Ned. tschr. geneesk., 2817 (1933)
- EGER, W. Medizinische Monatsschr., 474 (1951)
- EICHHORN Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 56, 83 (1937)
- ELLERMANN, M. Acta Dermato-vneralogica 23, 117-126, Helsinki (1942)
- EL-ZAWAHRY, M. J. Egypt. med. Ass. 47, 1107-1108, (1963)
- EMMERICH, R. Z. ges. Inn. Med. 7, 987-995 (1952)
- EMMERICH, R. u. Z. f. Klin. Med., 146, 678 (1950)
- H. MEYER
- FALTA Die Erkrankungen der Blutdrüsen, (1913)
- FERRARI, M. (1) Riv. Pat. e Clin. 2, 402-432 (1947)
- (2) Z. f. Neurol. 109, 128 (1950)
- FOERSTER, H. Dermat. Wochenschrift, S. 145-152, (1950/I)
- FRENKEL, H. Der Nervenarzt. 28, 84-86 (1957)
- GAGEL, O. Handbuch d. Inneren Medizin, Neurologie II, S. 836 (1953)
- GANS, O. u. Histologie der Hautkrankheiten, Bd. 1, S. 108 u. 111, Berlin (1955)
- G. K. STEIGLEDER
- GERTLER, W. (1) Dermat. Wochenschr. 1, S. 436 (1960)
- (2) Dermat. Wochenschr. 149, 264 (1964)
- GOETZ, R. H. Clin. Proc. 4, 337 (1945)
- GOERING, D. Dtsch. Z. f. Nervenheilkunde 75, 53 - 63, Berlin (1923)
- GOLLMANN zit. PFISTER
- GOTTRON, H. A. u. (1) Dermatologie und Venerologie, Bd. I, S. 674, Stuttgart (1961)
- W. SCHÖNFELD (2) Dermatologie und Venerologie, Bd. III₁, S. 155, Stuttgart (1959)

- GRANONE, F. Rass. Neurologica veget. 3, 343 - 374, (1942)
- HALLE zit. NAESSENS
- HALTER, K. (1) Dermat. Wochenschr. 109, 1139-1142 (1939 II)
(2) Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 59, 8 (1938)
- HALTER, K. u. V. LUNDT Strahlenther. 67, 625-638 (1940)
- HAMMERSCHMIDT, E.E. u. G.W. KORTING Acta dermat.-venereol. 31, 349 (1951)
- HAMPERL, H. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, S. 49 u. 109, Berlin (1960)
- HANSEN, K. Allergie; Stuttgart (1957)
- HAXTHAUSEN, H. Acta dermat.-vener. 27, 352 (1947)
Z. f. Haut- u. Geschlkrkh. 84, 2 (1953)
- HERMANN, W. P. Z. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 28, 319 (1960)
F. d. N. P. u. i. G. 29, 614, (1961)
- HOFF, F. (1) Klin. Wochenschr. S. 465 (1941)
(2) Dtsch. med. Wochenschrift, S. 1170-1172 (1957)
(3) Klinische Physiologie und Pathologie, S. 115, Stuttgart (1962)
- HOFFMANN, H. zit. nach Ehrmann- Brünauer: Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Bd. VIII, 2, S. 751, Berlin (1931)
- HUMMEL zit. SCHEER
- HUNT, J. H. Proc. R. Soc. Med. 30, 171 (1936)
- HIYOSHI, J. Z. f. Neurol. 156, 36 (1936)
- JABLONSKA, S. Ann. Dermat. syph. 83, 247-260, Paris (1956)
Acta neuroveg. 24, 50-60, Wien (1962)

- JABLONSKA, S. u.
A. SZCZEPANSKI
Przegląd Dermatologiczny 51,
129-135, Warszawa (1964)
- JABLONSKA, S.,
B. BUBNOW u.
B. LUKASIAK
Der Hautarzt. 11, 278 (1960)
- JACCHIA, L.
Brit. J. Dermat. 70, 37-43 (1958)
- JAEGER, H. J.,
DELACRETAZ u.
H. CHAPNIS
Policlinico Sez. med. 45, 325-356
(1938)
- JEANELINE
Dermatologica 110, 305 (1955)
- JOHN, F.
zit. SCHEER
Arch. f. Dermat. 188, 374-415 (1949)
- JUNG
Z. f. Neurol. 111, 254 (1959/51)
- KAETHER, H. u.
K. W. SCHAEFER
zit. PFISTER
Klin. Wochenschr., 353/54 (1940 I)
- KAMINSKY, A.,
R. E. MANCINI y
P. J. BOSQ
Arch. argent. dermat. 3, 529 (1953)
- KAUFMANN, E.
Lehrbuch der speziellen patholo-
gischen Anatomie, Bd. I/1, S. 288
Berlin (1955)
- KIBLER, R. F. a.
R. CLIFFORD
Brit. med. J., 1781 - 1784 (1960/I)
- KLEMPERER, P.
zit. GOTTRON - SCHÖNFELD
- KLINGE
zit. HAMPERL
- KLÜKEN, N.
Periphere Durchblutungsstörungen
ausschliesslich varicöser Symptomen-
komplex (in GOTTRON' - SCHÖNFELD 2)
- KÖRBER
Arch. f. Dermat. 191, 712 (1950)
- KORTING, G. W.
Z. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 84,
2 (1953)
- KORTING, G. W. ,
H. E. KORTE
Sklerodermie und sklerodermieähnliche
Erkrankungen. Aufsatz bei
GOTTRON-SCHÖNFELD: Dermatologie
und Venerologie, Bd. II, 2; S. 886 - 957,
Stuttgart (1958)
- KORTING, G. W. ,
H. E. KORTE
Arch. klin. exper. Dermat. 207,
499 (1958)
- F. d. N., Ps. u. i. Gr. 29, 614 (1961)

- KOUTZEMILOVA, A. P. Z. nevropat. 57, 846 - 848 (1957)
mit franz. Zusammenfassung
- KRAUS, E. J. Virchows Arch. path. Anat. 253,
710 (1924)
- KROLL Die neuro-pathischen Syndrome.
- KURÉ, K., K. YAMAGATA Klinische Wochenschrift, S. 1415
u. Y. KANEKO (1932, II)
- LANG, M. Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 50,
556 (1935)
- LEINWAND, J. J. Laborat. Clin. Med. 37, 532,
S. Louis (1951)
- LEINWAND, J., Ann. Int. Med. 41, 1003,
A. W. DURYEE and New York (1954)
M. N. RICHTER
- LERICHE, R. Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 51,
268 (1935)
- LERICHE, R. Lyon chirurgical 37, 99 - 101,
et GATE Paris (1941/42)
- Z. f. Neurol. 102, 416 (1942)
- LEWIN - HELLER zit. GOERING
- LEYS, D. Lancet 237, 692, London (1939 II)
- Z. f. Neurol. 96, 522 (1940)
- LÖHE zit. KORTING
- LONGHI, A. Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 91,
337 (1955)
- MARINESCO, G., Dermat. Wochenschrift 110, 123 (1940)
N. VASILESCO
et H. BRUCH Ann. Med. 45, 241 - 265 (1939)
- MASUGI, M. u. Virchows Arch. path. Anat. 302,
YÄ-SHU 39 (1938)
- Mc MAHON, J. M., Ann. Int. Med. 39, 1295 (1953)
R. MONROE and
C. WAINGHEAD
- MEMMESHEIMER, M. A. Z. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 57,
167 (1938)
- Z. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 14,
368 (1953)

- | | |
|--|--|
| MORSELLI | Zit. CASSIRER |
| MUFSON, J. | Ann. Int. Med. 39, 1219 (1953);
ref. Excerpta med. Sect. XIII, 8,
2428 (1954) |
| NAESSENS, W. | Maandschrift voor Kindergeneeskunde
8, 173 - 178, Leiden (1938/39) |
| NIEBAUER, H. | Dermat. Wochenschr., S. 156
(1950/I) |
| NISIMOTO, K. | Z. f. Neur. 99, 237 (1941) |
| NÖDL | zit. THIES |
| O'LEARY, P. A. u.
M. WAISMAN | Arch. of Dermat. Syph. 47, 382
Chicago (1943) |
| ONISHI, G. | Mitteil. d. med. Akad. zu Kjöto 26,
617 - 624 (jap.) und dt. Zusam-
menfassung 808 - 810, (1939) |
| ORMEA, F. | Z. f. Neurol. 125, 319 (1953)

Acta neurovegetativa 2, 386 - 407,
Wien (1957) |
| OSBORNE, E. D. | Arch. Dermat. Syph. 6, 27 (1922) |
| PALEARI, A. | Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh.
64, 602 (1940) |
| PARHON, C.,
G. MARINESCO,
BALOIN u. TOMORY | Bull. Soc. roum. Endocrin. 5,
368 - 374 (1939) |
| PARKES-WEBER, F.
u. O. BODE | Proceedings Roy. Soc. of the
Medicine 25, 966; London (1932) |
| PAUTRIER, L. M. | Presse med. 60, 175; Paris (1952) |
| PEREZ, W. M.
u. Mitarb. | J. Mount Sinai Hosp. 6, 333 (1940) |
| PFISTER, R. | Deutsche medizinische Wochen-
schrift, S. 1170-1172, (1957) |
| PIAZZESI, W. | Riv. pat. nerv. 76, 584 - 592;
Z. f. Neur. 139, 213 (1957) |
| PIPER, W. N. u.
E. B. HELWIG | Arch. Dermat. Syph. 72, 535;
Chicago (1955)
F. d. N. Psych. u. i. Gr. 29,
594 (1961) |

POCH, G. F.	Z. f. Neur. 149, 235 (1959)
PRETE	zit. KORTING
PUDDU, V.	Poloclinico 41, 1801 (1934)
RADERMECKER	J. belge Neur. 40, 83-97 Brüssel (1940)
RATNER, J.	Dtsch. Z. f. Nervenheilk. 97, 304 (1927)
RATSCHOW, M.	Angiologie, S. 553; Stuttgart (1959); Med. Welt, 1516 (1959)
REFSUM	zit. KORTING
REICH, H.	Dermat. Wochenschrift 121, 486 u. 505 (1950); Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 84, 2 (1953)
RICHTER, R. B.	J. Neuropath. exp. Neurol. 13, 168 - 180 (1954)
RÖSGEN u. MARNIER	Münchn. med. Wochenschrift, 889 - 891, (1942 II)
ROSSIER, P. H., M. HEGGLIN-VOLKMANN	Schweiz. med. Wochenschrift 84, 1161 (1954)
ROUX	zit. SCHEER
RUBIN, L.	Arch. of Dermat. 58, 1-18 (1948)
RÜBE, W.	Z. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 13, 45 (1952)
SATTLER	zit. SCHEER
SCHÄFER, H. E., A. SCHÄFER	Aspekte zur Immunpathogenese der malignen Hypertonie
SCHALTENBRAND, G.	Die Nervenkrankheiten, S. 738, Stuttgart (1951)
SCHEER, M. van der	Psychiatr. Bl. 2, 559 - 571 (1941)
SCHIRREN, C.	Hautarzt 5, 258 (1954)
SCHLESINGER, H.	Wiener med. Wochenschrift, 24 (1919)
SCHMIDT-LA BAUME	Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 56, 163 (1937)
SCHÜRMAN	zit. PFISTER
SELYE	zit. SCHEER
SHAFFER, B.	zit. BURGOON

- SKOUBY, A. Acta medica scandinavica 136,
51, Stockholm (1949)
- SOLOMONS, B. Brit. J. Dermat. 67, 412 (1956)
- SPILLMANN zit. CASSIRER
- STAVA, Z. Dermatologica, S. 118, Basel (1959 I)
- STRÜMPELL Dtsche. Z. f. Nervenheilk. 11, 87
- STURM, A. Grundbegriffe der Inneren Medizin,
S. 12 ff, Stuttgart (1963)
- STURM zit. Hedfeld, Strahlentherapie 77
S. 387 (1948)
- SUNDER-PLASSMANN, P. Dtsch. Z. f. Chir. 253, 263 - 292
u. F. JAEGER (1940)
- TALBOTT, J. H. Systemic scleroderma. Collagen di-
u. R. M. FERRANDES seases.
New York (1956)
- TASSINARI zit. PFISTER
- TAYLOR, R. M. u. Nervous and Mental Disease 109,
B. L. PACELLA 42; Baltimore (1949)
- THIEBIERGE Rev. d. Medicine 10, 291 (1891)
- THIES, W. Z. f. Haut- u. Geschlechtskrkh. 28,
37 (1960)
- THIES, W. u. F. KLASCHKA F. d. N. P. u. i. Gr. 29, 594 (1961)
- THIES, W. u. Fortschritte der Neurologie, Psychi-
F. KLASCHKA atrie und ihrer Grenzgebiete 29,
614 (1961)
- TOLMACH, J. A. Arch. Dermat. Syph. 68, 747;
u. L. ORVIS Chicago (1953)
- TONKIN zit. KORTING
- VERO, J. Arch. Dermat. Syph. 28, 273;
Chicago (1933)
- VILANOVA, X. u. Acta dermo-sit. 40, 844 (1944);
F. DULANTO Excerpta med. Sect. XIII, 844 (1949)
- VOGLER zit. PFISTER
- WATRIN zit. PFISTER

LEBENS LAUF

Am 11. Juni 1940 wurde ich in Geilenkirchen als Tochter des Konditormeisters Georg Schmitt und seiner Ehefrau Martha, geb. Pennartz, geboren.

Nach fünf Volksschuljahren in Järkendorf, Geilenkirchen, Hünshoven und Düsseldorf besuchte ich das Gymnasium und legte 1961 meine Reifeprüfung an dem städt. Mädchengymnasium der Mozartschule Würzburg ab.

Ab dem WS 61/62 bin ich an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg immatrikuliert und beendete dort auch mein Studium. Mein Vorphysikum bestand ich im Oktober 1962, mein Physikum im April 1964, und mein Staatsexamen im Juli 1967.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Helge Schmitt

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143